

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА

Ю.А. Климова, Н.А. Половинкина, В.В. Коннов, Д.С. Коннов

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции имеют широкое распространение в мире и характеризуются большим этиологическим разнообразием. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) — трансмиссивное заболевание, также передающееся через укус клещей, стало актуальным с конца прошлого века после его выявления не только у животных, но и у человека. В данном обзоре представлена информация о заболеваемости ГАЧ в России и в мире, распространенности ареала обитания клещей-переносчиков, о разнообразии резервуаров и источников инфекции, механизмах и путях передачи возбудителя, биологических особенностях возбудителя заболевания *Anaplasma phagocytophilum*. Подробно рассмотрены звенья и стадии патогенеза болезни. Приведены научные данные об особенностях клинического течения заболевания, о частоте и разнообразии различных симптомов болезни. Обсуждаются вопросы лабораторной и дифференциальной диагностики анаплазмоза и его место в нозологической структуре у пациентов с лихорадкой неясного генеза. При выборе метода лабораторной диагностики нужно учитывать, что молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция ПЦР-диагностика) позволяет быстро подтвердить диагноз, а серологические методы исследования в большей степени — поставить ретроспективный диагноз. Представлены актуальные данные по лечению болезни и методам профилактики ГАЧ. В статье также приводятся результаты собственных наблюдений авторов на основе обследования 63 пациентов. Проведен анализ случаев обращения жителей г. Москвы по поводу присасывания клещей и обобщены показатели заболеваемости инфекциями, передающимися иксодовыми клещами. Для диагностики ГАЧ и других клещевых лихорадок использовали метод полимеразной цепной реакции.

Выявлено, что в г. Москве среди ассоциированных с клещами инфекций лидирующее место занимает Лайм-боррелиоз (60%), а доля гранулоцитарного анаплазмоза человека составляет только 5% больных. Вместе с тем выявлено, что исследование клещей на присутствие у них возбудителей ГАЧ и других природно-очаговых клещевых инфекций проводится в недостаточном объеме (менее 30%), что необходимо учитывать при клинической и лабораторной дифференциальной диагностике, а также проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: Гранулоцитарный анаплазмоз человека, ГАЧ, возбудитель *Anaplasma phagocytophilum*, симптомы, диагностика

Ответственный за переписку:

Климова Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, 8-я улица Соколиной горы, 15, корпус 4, Москва, 105275, Россия, E-mail: klimova_yua@pfur.ru SPIN-код: 8821-5492 ORCID ID: 0000-0002-9285-645X.

Половинкина Надежда Александровна. ORCID ID: 0000-0003-3917-9549, SPIN-код: 1377-8985

Коннов Владислав Владиславович. ORCID ID: 0000-0002-4978-4139, SPIN-код: 6228-2241

Коннов Данила Сергеевич. ORCID ID 0000-0003-0140-1255, SPIN-код: 8642-8814

Для цитирования: Климова Ю.А., Половинкина Н.А., Коннов В.В., Коннов Д.С. Гранулоцитарный анаплазмоз человека // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 322—331. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331.

For citation: Klimova Y.A., Polovinkina N.A., Konnov V.V., Konnov D.S. (2018). Human Granulocytotropic Anaplasmosis. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 322—331. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ, англ. Human granulocytotropic anaplasmosis, HGA) — трансмиссивное заболевание, ставшее актуальным с конца прошлого века после его выявления не только у животных, но и у человека. Наибольшее число случаев отмечается в Соединенных Штатах Америки, однако с каждым годом зона выявления клещей-переносчиков расширяется, число зарегистрированных случаев болезни в различных странах мира растет.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

В США с 1995 года зарегистрировано более 15 952 случаев этой болезни, число их неуклонно растет с каждым годом [1]. Анаплазмоз выявлен в Азии, в частности в Китае, Японии [2, 3]. Встречаются сообщения об этой инфекции в Австралии. В России первые данные об этой болезни появились в 2002 году [4]. На территории нашей страны ГАЧ выявляют практически повсеместно: Горном Алтае, Иркутской области, на Дальнем Востоке, Тюменской области, Омской и Томской, Воронежской, Тульской областях, в Красноярском крае и многих других территориях [5]. С января 2013 года приказом Росстата РФ от 20.12.2012 № 645 утверждена статистическая отчетность по форме № 1 дополнительно по ГАЧ. За 2016 год в Российской Федерации было выявлено 53 случая ГАЧ [6]. С 16 марта 2017 года во всех федеральных округах России проводится еженедельный мониторинг за инфекциями, передающимися клещами, в том числе ГАЧ. За неполный 2017 год сообщено о 21 случае ГАЧ в России.

ВОЗБУДИТЕЛЬ

Россия — один из самых больших в мире ареалов инфекционных заболеваний, передающихся клещами. Одно из них — гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), возбудитель которого — *Anaplasma phagocytophilum* — был впервые описан у человека в 1990 году (ранее был известен в ветеринарии) и первоначально (до 2001 г.) был отнесен к эрлихиям (*E. phago-*

cytophila и *E. equi*), которые вызывают сходное по клиническим проявлениям трансмиссивное заболевание. Анаплазма относится к семейству *Anaplasmatacea*, отряду *Rickettsiales*, имеет округлую форму, темную окраску, размножается делением, размер составляет в диаметре от 0,2 до 1,2 мкм. Возбудитель анаплазмоза является облигатным внутриклеточным паразитом, который развивается внутри гранулоцитов человека и животных в вакуолях, связанных с клеточной мембраной.

МЕХАНИЗМ ЗАРАЖЕНИЯ

Анаплазмоз является трансмиссивным заболеванием, в то же время возможна передача инфекции при реализации вертикального и контактного механизмов, при гемотрансфузиях. *A. phagocytophilum* сохраняет жизнеспособность в замороженной крови до 18 дней [1, 7—9]. Сезонность заболеваемости связана с периодами активности клещей-переносчиков.

Зона выявления клещей-переносчиков анаплазмоза постоянно расширяется. Многочисленные публикации свидетельствуют об обнаружении возбудителя этой болезни в клещах многих видов во многих странах мира. В Северной Америке чаще анаплазмоз регистрируется в США, где основным его переносчиком являются клещи *Ixodes scapularis* и *I. pacificus* [1]. На севере этой страны до 53,0% взрослых клещей *I. scapularis* и до 20,6% нимф инфицированы *A. phagocytophilum*. Возбудителя анаплазмоза обнаруживают в клещах-переносчиках в Канаде. В Европе заболевание впервые было зарегистрировано в Словении в 1996 году. Основным переносчиком анаплазмоза на этой территории является *I. ricinus*, уровень зараженности которого невысокий и варьирует от 1 до 5%. А на территории Италии этот показатель достигает 24,4% [1, 10]. В Эстонии, Белоруссии и Европейской части России носительство возбудителя анаплазмоза также было выявлено только у клещей вида *I. ricinus*. Уровень инфицированности клещей достигает 13,4% в европейской части России, 4,2% — в Белоруссии и 2,6% в Эстонии.

Для возбудителя анаплазмоза доказана транс-фазовая, но не трансвариальная передача, что, в свою очередь, доказывает важную роль резервуара инфекции в сохранении и распространении анаплазмы в мире. Персистенция *A. phagocytophilum* выявлена у многих млекопитающих: овец, собак, крупного рогатого скота, лошадей, оленей, лесных мышей, рыжих полевок, косулей в различных странах Европы от Норвегии до Италии [10]. Основным резервуаром возбудителя в США являются белоногие мыши и белохвостые олени. В Японии анаплазм выявляют у оленей и кабанов. В Африке резервуаром ГАЧ являются лошади. В России основным резервуаром является рыжая полевка [11].

ПАТОГЕНЕЗ

Начальная стадия заболевания обусловлена внедрением возбудителя в организм человека через кожу, при этом первичный аффект, как правило, отсутствует. В клеще-переносчике возбудитель размножается в слюнных железах и клетках кишечника. Со слюной клеща возбудитель проникает в подлежащие ткани кожи и распространяется гематогенным путем по всему организму. Анаплазмы инфицируют гранулоциты, в первую очередь зрелые нейтрофилы. Внутри цитозоля лейкоцитов формируются морулы — колонии зрелых бактерий, обладающие способностью избегать действия лизосом клетки [12]. После размножения в цитоплазматической вакуоли происходит выход возбудителя с разрушением клетки. В инфекционный процесс вовлекаются также макрофаги селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов, вызывая в них воспалительные изменения.

Наибольшее значение в развитии патологического процесса имеет белок msp2, который обеспечивает прикрепление паразита к мембране клетки, а также отвечает за его изменчивость. Другой белок возбудителя ГАЧ, ankA, является единственным известным белком бактерии, обладающим способностью проникать через мем-

браны вакуоли и ядра, что позволяет ему располагаться около хроматина в ядре зараженного гранулоцита. Однако влияние его на транскрипцию генов хозяина требует дальнейшего изучения.

Имеются различия этого белка у возбудителей в зависимости от географической зоны распространения. Предполагают, что с ним связаны различия в тяжести течения болезни между североамериканским и европейским анаплазмозом [2].

Отличия в тяжести клинической картины ГАЧ также связывают с развитием иммунопатологического ответа на стимуляцию IFN- γ клеток-эффекторов и недостаточное регуляторное воздействие IL-10 [13].

При изучении механизмов инфекции у клещей-переносчиков и резервуаров заболевания было выявлено, что *A. Phagocytophilum* поддерживает длительность инфекции с помощью регуляции экспрессии генов хозяина, например, повышая способность к выживанию у клещей при низких температурах и подавляя апоптоз клеток желудочно-кишечного тракта у них. А у животных-резервуаров *A. Phagocytophilum* увеличивает потребление холестерина инфицированными клетками и направляет транспорт питательных веществ внутри клетки свою пользу [12, 14, 15].

КЛИНИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ

Клинические проявления анаплазмоза в европейском регионе сходны с таковыми в США, но тяжесть течения болезни менее выражена, что, возможно, связано со степенью патогенности возбудителя [7]. Большинство описанных случаев заболевания регистрируется у взрослых. Тяжесть болезни варьирует от легких до тяжелых форм. При этом у пожилых людей и пациентов с иммунодепрессией (ВИЧ и др.) болезнь протекает тяжелее. Инкубационный период составляет около двух недель. Клиника характеризуется полиморфизмом и напрямую зависит от возраста пациента и сопутствующей патологии.

Среднетяжелое течение болезни отмечается у 36% пациентов, в 3—17% случаев требуется госпитализация. Острый период ГАЧ характеризуется наличием интоксикационного синдрома: лихорадкой (97—100%), слабостью (87%), потливостью, ознобом, головной болью (82%), мышечными (68—76%) и суставными болями (56%), снижением аппетита (66%). У ряда больных отмечаются явления фарингита (26%), кашель (26%), тошнота (48%) и рвота (37%), боли в животе (22%) и диарея (у 25%). У 25% пациентов выявляется генерализованная лимфаденопатия. Среди прочих проявлений может быть желтушный синдром, гепатомегалия, повышение уровня печеночных трансаминаз, а также поражение почек, с повышением уровня креатинина (49%), гипоизостенурией, протеинурией, гематурией.

Высыпания на коже различного характера (макулярные, макуло-папулезные, петехиальные) встречаются редко — лишь у 2,4% обследованных. Однако при обнаружении сыпи в первую очередь необходимо думать о сочетании ГАЧ с клещевым боррелиозом, клещевыми эндемическими риккетсиозами или даже менингококковой инфекцией [1, 7, 11, 16].

Анаплазмоз может протекать с явлениями менингизма, а также менингита и менингоэнцефалита. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, с 2000 по 2007 год было зарегистрировано 5 таких пациентов из 2040 больных, что составило 0,2% [1].

У иммунокомпрометированных пациентов анаплазмоз протекает тяжело с развитием различных осложнений, хотя смертность составляет менее 1% [13]. У таких пациентов можно ожидать развитие инфекционно-токсического шока, острого респираторного дистресс-синдрома, проявлений различных инвазивных оппортунистических инфекций вирусной и грибковой этиологии, рабдомиолиза, панкардита, развития острой почечной недостаточности, кровотечений, развития полинейропатии, а также острой транзиторной сенсоневральной тугоухости [1, 7].

В клиническом анализе крови в первые дни болезни отмечаются неспецифические изменения: лейкопения (55—60%) с палочкоядерным сдвигом влево на фоне нейтропении, лимфопения, тромбоцитопения (68—75%), которые исчезают к концу второй недели болезни, повышение СОЭ. Лимфопения затем сменяется лимфоцитозом, появляются атипичные лимфоциты. Следует учесть, что нормальное количество лейкоцитов и тромбоцитов не являются доказательством отсутствия анаплазмоза у пациентов, лихорадящих более недели. И наоборот, у пациента с лихорадкой менее недели, сопровождающейся лейкоцитозом или тромбоцитозом, вероятность ГАЧ низкая [1, 7].

В зарубежных публикациях имеются сведения о поражении легких при анаплазмозе у взрослых больных, а по данным отечественных авторов и у детей, больных ГАЧ, при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки практически в половине случаев выявляются инфильтративные уплотнения легочной ткани.

Исследования, проведенные в Китае, свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости ГАЧ в этой стране и особенностях клинических проявлений болезни с наличием явлений гастроэнтерита, выраженной лимфаденопатии, относительной брадикардии, отека синдрома и сопровождается более высокой смертностью по сравнению с таковой в странах Европы и Америки. Эти же данные доказывают возможность передачи возбудителя при непосредственном контакте с больным анаплазмозом. Кроме того, выявлен новый возбудитель болезни — *A. capra* [3].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз анаплазмоза представляет значительные трудности, так как клиника болезни неспецифична. Легче всего заболевание диагностируют при среднетяжелом или тяжелом течении болезни с учетом данных эпидемиологического анамнеза. Наибольшее число больных регистрируют в теплое время года, что соответствует периоду активности клещей. 75% больных, об-

следованных на анаплазмоз, указывают на присасывание клеща, и только у 2% из них диагноз ГАЧ был подтвержден. Учитывая особенности клинических проявлений анаплазмоза, дифференциальный диагноз необходимо проводить с инфекциями, передаваемыми клещами: болезнью Лайма, инфекцией, вызываемой *Borrelia miyamotoi*, бабезиозом, эрлихиозом, инфекцией, вызываемой вирусом Повассан, возвратной клещевой лихорадкой, вызываемой *B. hermsii*, а также другими инфекциями, вызванными энтеровирусами, ЭБВ, ГВЧ 6 типа, парвовирусом В19, вирусными гепатитами, лихорадкой Западного Нила, Чикунгунья.

Нами проведен анализ 63 случаев обращений пациентов по поводу присасывания клеща на территории Московской области и г. Москвы. Все пациенты — мужчины в возрасте 35—39 лет, жители г. Москвы. Сезонность обращения совпала с периодом активности иксодовых клещей. Нападение клещей отмечалось не только в лесных массивах и на дачных участках в Московской области, но и в парках г. Москвы.

Признаки заболевания после укуса клеща наблюдались у 21 (33,3%) пациента, у 42 (66,7%) к моменту обращения к врачу они отсутствовали. У больных наблюдались слабо выраженные симптомы интоксикации и экзантема преимущественно по типу кольцевидной эритемы. Течение болезни было доброкачественным, симптомы быстро купировались после назначения антибиотиков группы тетрациклина. При первичном осмотре у всех больных заболевание расценивали как клещевой боррелиоз (КБ).

Исследование клещей методом ПЦР на наличие ДНК *Borrelia burgdorferi* и серологическими анализами диагноз боррелиоза был подтвержден у 19 больных (30,1%). В двух случаях в клещах обнаружена ДНК *Anaplasma phagocytophilum*. В случаях, где после укуса не было никаких клинических проявлений, в 29 (46%) исследованиях доставленных клещей обнаружены ДНК *B. burgdorferi*, а ДНК *A. phagocytophilum* — только в одном случае. Всего диагноз боррели-

оза был подтвержден у 38 (60,3%) обратившихся за медицинской помощью, гранулоцитарного анаплазмоза — у 3 (4,7%), в 22 (35%) случаях результаты исследования клещей были отрицательными.

Таким образом, анализ проведенных нами наблюдений показал, что инфицированность иксодовых клещей в Московском регионе высокая — в 41 (65%) случае зарегистрированы положительные результаты.

В Москве и Московской области среди ассоциированных с клещами инфекций лидирующее место занимает клещевой боррелиоз, на долю ГАЧ приходится 4,7%. Клинически выраженные проявления клещевых инфекций к моменту обращения наблюдались у 21 (33,3%) пациента: КБ — у 19 человек, ГАЧ — у двух.

Сочетание ГАЧ с болезнью Лайма в странах Европы и Северной Америки по различным источникам составляет от 2 до 11,7%, протекает тяжелее, чем моноинфекция [7]. В наших наблюдениях коинфекции ГАЧ с клещевым боррелиозом не установлено.

В дифференциальной диагностике анаплазмоза необходимо учитывать и другие бактериальные, протозойные и вирусные инфекции: гонококковую, менингококковую, микоплазменную инфекции, бактериальные эндокардиты, стрептококковую инфекцию группы А, вторичный сифилис, брюшной тиф, колорадскую клещевую лихорадку, МЭЧ, лептоспироз, крысиный сыпной тиф, Q лихорадку, содоку, лихорадку Скалистых гор, туляремию, лихорадку Денге, малярию, лептоспироз, клещевой энцефалит.

Из неинфекционных заболеваний сходные клинические симптомы имеют аллергические реакции, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунокомплексные заболевания, болезнь Кавасаки, гемафагоцитарный синдром. Не следует забывать о лейкемии, лимфоме, особенно если выявлены внутрицитоплазматические структуры (тельца Ауэра), которые весьма сходны с морулами.

Лабораторная диагностика на ранних стадиях болезни проводится путем микроскопии мазка крови или ее лейкоцитарной фракции, окрашенной по Райту или Романовскому—Гимза. На первой неделе заболевания у 20—80% пациентов в периферической крови обнаруживаются морулы, представляющие собой скопления возбудителя в цитоплазме нейтрофилов. Идентифицировать возбудителя возможно только в специализированных лабораториях, однако метод микроскопии может быть использован в предварительной диагностике [7, 17].

Может быть использован бактериологический метод: возбудителя культивируют на средах из промиелоцитарных клеток, взятых у больных лейкоемией (HL-60).

С первых дней болезни более надежным методом диагностики является определение ДНК возбудителя в крови с помощью ПЦР, чувствительность которой составляет 60—70%. Однако даже при отрицательном результате этой реакции, при соответствующей клинической картине, не следует отказываться от диагноза и назначения специфического лечения. Чувствительность ПЦР резко снижается на фоне антибиотикотерапии.

Золотым стандартом лабораторного подтверждения диагноза анаплазмоза считается реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), с помощью которой определяется не только наличие или отсутствие антител, но и определяется их титр. Диагноз подтверждается выявлением четырехкратного нарастания титра антител классов IgM и IgG к *A. phagocytophilum* в парных сыворотках с интервалом 2—4 недели. В течение первой недели болезни в сыворотке крови антитела обоих классов, как правило, не определяются или присутствуют в незначительном количестве, в дальнейшем титры IgM и IgG в течение болезни растут одновременно. Результат учитывается по динамике иммуноглобулинов обоих классов. IgM-антитела менее специфичны, оценка результата РНИФ только по иммуноглобулинам этого класса в некоторых случаях может приводить к ложноположительному результату. Иммуногло-

булины класса M начинают появляться с 9—11-го дня болезни и достигают максимума на 12—24-й день заболевания. Затем их концентрация постепенно снижается. Антитела класса IgG достигают максимума в сыворотке крови к 4—5-й неделе заболевания [11]. Далее титр их остается высоким длительное время, возбудитель в это время в крови не определяется [7]. Серологическую диагностику осложняет наличие перекрестных реакций на анаплазмоз с моноцитарным эрлихиозом. Вследствие этого необходимо определять наличие антител к обоим возбудителям. В то же время регистрируются случаи серонегативного течения анаплазмоза.

Использование высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА) для диагностики анаплазмоза менее эффективно, с его помощью определяется только качественный показатель, количественные изменения антител в парных сыворотках существующие тест-системы не определяют.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека возможно подтвердить методом иммуногистохимического исследования костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, печени и легких [7].

При выборе метода лабораторной диагностики нужно учитывать, что ПЦР-диагностика позволяет быстро подтвердить диагноз, а серологические методы исследования в большей степени позволяют поставить ретроспективный диагноз. В связи с тем, что достаточно чувствительные и специфичные лабораторные тесты недоступны широкому кругу учреждений здравоохранения, лечение не стоит откладывать до лабораторного подтверждения диагноза. Дополнительные методы диагностики, такие как ультразвуковая и рентгенологическая, не играют ведущей роли, но позволяют определить вовлеченность тех или иных органов и тканей в инфекционный процесс.

Присасывание клещей и инфицирование может происходить в эндемичных зонах неоднократно, несмотря на это повторное заболевание встречается редко. Известно, что уровень сыво-

роточных антител к *A. phagocytophilum* у человека после выздоровления сохраняется повышенным в среднем около 12—18 месяцев, у некоторых — до 3 лет после инфекции. В эндемичных районах, проживание в которых является главным риском заражения, уровень серопозитивности населения прямо пропорционален возрасту обследованных. В литературе имеется сообщение о случае повторного заболевания спустя 2 года от первичного при снижении титра антител с 1 : 1280 до 1 : 80 [7]. Данных о персистенции или рецидивирующем течении анаплазмоза у человека в настоящее время нет [18].

ЛЕЧЕНИЕ

В связи с трудностями лабораторного подтверждения диагноза анаплазмоза в ранние сроки болезни при соответствующих эпидемиологических и клинических предпосылках таким больным назначается эмпирическая специфическая терапия. Препаратами выбора для лечения при подозрении на ГАЧ считаются препараты тетрациклинового ряда. Пациентам с подозрением на ГАЧ или с подтвержденным диагнозом анаплазмоза рекомендуется назначение доксициклина, который применяют перорально или внутривенно при отсутствии противопоказаний к использованию данного препарата. Доза доксициклина для взрослых при пероральном приеме составляет 100 мг каждые 12 часов. Дети старше 8 лет получают дозу в соответствии с весом из расчета 4,4 мг/кг/сутки, максимальная разовая доза — 100 мг. Детям весом более 45 кг назначают взрослую дозу препарата. Улучшение наступает в первые 24—48 часов лечения. У детей старше 8 лет и взрослых продолжительность лечения составляет 10 дней, однако при ко-инфекции с *B. burgdorferi* курс терапии продолжается до 14 дней. У детей младше 8 лет с тяжелым течением анаплазмоза курс доксициклина составляет 4—5 дней (или до 3 дня после нормализации температуры тела), а в случае ко-инфекции с боррелиозом лечение продолжается амоксициллином или цефуроксимом до 14 дней [1, 19].

Рифампицин также обладает активностью *in vitro* против *A. phagocytophilum*. В литературе есть сообщения успешного опыта лечения нескольких беременных и детей, больных анаплазмозом. Поэтому пациенты, у которых не может быть использован доксициклин, могут получать рифампицин в дозе 10 мг/кг/сутки, максимальная разовая доза 300 мг в течение 7—10 дней. Взрослым (старше 18 лет) рекомендуется прием рифампицина в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 5—7 дней. Есть данные об эффективности левофлоксацина в лечении этой патологии [1, 7].

Прогноз заболевания и отдаленные последствия. После перенесенного заболевания рецидивов или хронического течения заболевания не регистрируется. Есть данные о возможности спонтанного выздоровления без антибактериальной терапии [20].

Летальность при ГАЧ по данным американских авторов составляет от 0,2% до 10%, при этом в госпитализации по тяжести течения нуждаются 36% заболевших, только у 3% наблюдается тяжелое течение заболевания. В Российской Федерации ГАЧ имеет в основном среднетяжелое течение, тяжелая форма регистрируется у 1,9% заболевших [17]. Молекулярно-генетическими методами исследования (ПЦР) было доказано, что бактериемия при отсутствии лечения может сохраняться до 1 месяца. Тем не менее длительный прогноз благоприятен. Выявление повышенного уровня антител должно расцениваться как свидетельство перенесенной инфекции, нежели доказательство неизлеченного заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА

Вакцинация не разработана. Главным способом защиты от ГАЧ является профилактика присасывания клещей и их немедленное удаление. Защите от клещей способствует ношение светлой одежды, рубашек с длинным рукавом, брюк, закрытой обуви. Важно использование репеллентов (пикиридин, диэтилтолуамид, перметрин), а также обработка территории проживания акарицидными средствами.

Возможность превентивного лечения доксициклином для анаплазмоза пока достаточно не исследована. Считается, что химиопрофилактика доксициклином малоэффективна, профилактический прием этого препарата не предупреждает заболевание, а лишь удлиняет инкубационный период. В Великобритании тетрациклины пролонгированного действия используют для профилактики этого заболевания у животных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) является трансмиссивной широко распространенной инфекцией, в том числе и в России, недостаточно изученной, вызываемой *Anaplasma phagocytophilum*, одной из немногих бактерий, инфицирующих нейтрофилы. Относительно небольшой срок наблюдений со времени идентификации возбудителя и болезни и недостаточность достоверного фактического материала не позволяют в полной мере оценить роль гранулоцитарного анаплазмоза в патологии человека: распространении, эпидемическом процессе, патогенезе и иммунном ответе, способности вызывать клиническое течение болезни разной степени тяжести у человека и субклиническое состояние у животных-резервуаров. Остаются невыясненными патогенетические механизмы и последствия нейтрофильной инфекции, причины различий клинического течения и степени тяжести заболевания на разных территориях, особенности клинического течения ГАЧ у детей и беременных, подходы к их лечению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bakken J.S., Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis // *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun; 29(2): 341—355.
2. Волосач О.С. Гранулоцитарный анаплазмоз человека // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2015. № 2 (50). С. 151—154.
3. Zhang L., Liu H., Xu B., Zhang Z., Jin Y., Li W., Lu Q., Li L., Chang L., Zhang X., Fan D., Cao M., Bao M., Zhang Y., Guan Z., Cheng X., Tian L., Wang S., Yu H., Yu Q., Wang Y., Zhang Y., Tang X., Yin J., Lao S., Wu B., Li J., Li W., Xu Q., Shi Y., Huang F. Rural residents in China are at increased risk of exposure to tick-borne pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis* // *Biomed Res Int.* 2014;2014:313867. doi: 10.1155/2014/313867. Epub 2014 Apr 30.
4. Telford S.R. III, Коренберг Э.И., Goethert H.K. Выявление в России природных очагов бабезиоза и гранулоцитарного эрлихиоза // *Журн. микробиол.* 2002. № 6. С. 21—25.
5. Rar V.A., Livanova N.N., Panov V.V., Doroschenko E.K., Pukhovskaya N.M., Vysochina N.P., Ivanov L.I. Genetic diversity of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in the Asian part of Russia // *Ticks and tick-borne diseases.* 2010;1:57—65.
6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо от 26 февраля 2014 года № 01/2079-14-32 «Об эпидемиологической ситуации по КВЭ и другим инфекциям, передающимся клещами, в 2013 году на территории Российской Федерации и прогнозе на 2014 год».
7. URL: <https://www.uptodate.com/contents/human-ehrlichiosis-and-anaplasmosis>.
8. Dugat T., Lagree A-C., Maillard R., Boulouis H-J. and Haddad N. (2015) Opening the black box of *Anaplasma phagocytophilum* diversity: current situation and future perspectives // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 5, 1—18.
9. Centers for Disease Control and Prevention; 2008. [September 19, 2014]. Ehrlichiosis and anaplasmosis 2008 case definition. 2014 URL: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/ehrlichiosis-and-anaplasmosis/case-definition/2008/>.
10. Blanco J.R., Oteo J.A. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe // *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:763.
11. Афанасьева М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гранулоцитарного анаплазмоза в России: Афтореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 129 с.
12. Rikihisa Y. Mechanisms of Obligatory Intracellular Infection with *Anaplasma phagocytophilum* // *Curr. Microbiol. Rev.* 2011. 24:469—489.
13. Dumler J.S. The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012. 64, 13—20.
14. Pilar Alberdi, Pedro J. Espinosa, Alejandro Cabezas-Cruz, and José de la Fuente. *Anaplasma phagocytophilum* Manipulates Host Cell Apoptosis by Different Mechanisms to Establish Infection // *Vet Sci.* 2016 Sep; 3(3):15.
15. Hilary K. Truchan, David Seidman, and Jason A. Carlyon. Breaking In and Grabbing A Meal: *Anaplasma phagocytophilum* Cellular Invasion, Nutrient Acquisition, and Promising Tools for Their Study // *Microbes Infect.* 2013 Dec; 15(0): 1017—1025.
16. Рудаков Н.В. Анаплазмы и анаплазмозы. Руководство для врачей. Омск, 2017.

17. Wormser G.P. Accuracy of Diagnosis of Human Granulocytic Anaplasmosis in China // *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct; 22(10): 1728—1731.
18. Тетерин В.Ю. Оптимизация лабораторной диагностики и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов, гранулоцитарного анаплазмоза человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 23 с.
19. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P., Hu L.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review // *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1767—77.
20. Kocan K.M., de la Fuente J., Cabezas-Cruz A. The genus *Anaplasma*: new challenges after reclassification // *Rev Sci Tech*. 2015 Aug;34(2):577—86.

Поступила 12.04.2018
Принята 26.06.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331

HUMAN GRANULOCYTOTROPIC ANAPLASMOSIS

Y.A. Klimova, N.A. Polovinkina, V.V. Konnov, D.S. Konnov

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Abstract. Natural focal tick-borne infections are widespread in the world and are characterized by a great etiologic diversity. Human granulocytotropic anaplasmosis (HGA), also transmitted by the bite of ticks became relevant in the last century of detection not only in animals but also in humans. The review provides an overview of the incidence of HGA in Russia and in the world, the prevalence of the habitat of mites, the diversity of reservoirs and sources of infection, mechanisms and pathways of transmission of the pathogen *Anaplasma phagocytophilum* and its biological features. The links and stages of the disease pathogenesis are considered in detail. Scientific data on the clinical course of the disease, the frequency and diversity of various symptoms of the disease, the issues of laboratory and differential diagnosis of anaplasmosis and its place in the nosological structure in patients with fever of unknown origin are discussed. At the same time, choosing a method of laboratory diagnostics it is necessary to take into account that molecular-genetic method (polymerase chain reaction PCR-diagnosis) allows to confirm the diagnosis quickly, while serological methods of research in a greater degree — to put a retrospective diagnosis. The article presents current data on the treatment of disease and methods of HGA prevention and also presents the results of the authors' own observations based on the survey of 63 patients. The analysis of Moscow residents treatment about sucking mites is carried out and summarized the incidence of infections transmitted by ixode mites. For the diagnosis of HGA and other tick-borne fever used a technique called polymerase chain reaction.

It has been revealed that in Moscow, lime borreliosis occupies a leading place among mites associated with infections 60%, and the share of granulocytic anaplasmosis of a person is only 5% of patients. However, the study of ticks for the presence of HGA pathogens and other natural focal tick infections is carried out in insufficient volume (less than 30%), which should be considered in clinical and laboratory differential diagnosis, as well as preventive measures.

Key words: Human granulocytotropic anaplasmosis, HGA, *Anaplasma phagocytophilum*, symptoms, diagnosis

Correspondence Author:

Klimova Yuliia Aleksandrovna, MD, Assistant Professor at the Department of infectious diseases with courses of Epidemiology and Phthysiology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, 8th Sokolinaya Gora street, building 4, floor 2, Moscow, 105275, Russia, E-mail: klimova_yua@pfur.ru, ORCID: 0000-0002-9285-645X.

N.A.Polovinkina. ORCID ID: 0000-0003-3917-9549

V.V.Konnov. ORCID ID: 0000-0002-4978-4139

D.S.Konnov. ORCID ID 0000-0003-0140-1255

REFERENCES

1. Bakken J.S., Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun; 29(2): 341—355.
2. Volosach O.S. Human granulocytic anaplasmosis. *Journal of Grodno State Medical University*. 2015. No. 2 (50): 151—154.
3. Zhang L., Liu H., Xu B., Zhang Z., Jin Y., Li W., Lu Q., Li L., Chang L., Zhang X., Fan D., Cao M., Bao M., Zhang Y., Guan Z., Cheng X., Tian L., Wang S., Yu H., Yu Q., Wang Y., Zhang Y., Tang X., Yin J., Lao S., Wu B., Li J., Li W., Xu Q., Shi Y., Huang F. Rural residents in China are at increased risk of exposure to tick-borne

- pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*. *Biomed Res Int*. 2014;2014:313867. doi: 10.1155/2014/313867. Epub 2014 Apr 30
4. Telford S.R. III, Korenberg Э.И., Goethert H.K. Detection of natural foci of babesiosis and granulocytic ehrlichiosis in Russia. *Journal of Microbiology*. 2002. № 6. P. 21—25.
 5. Rar V.A., Livanova N.N., Panov V.V., Doroschenko E.K., Pukhovskaya N.M., Vysochina N.P., Ivanov L.I. Genetic diversity of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in the Asian part of Russia. *Ticks and tick-borne diseases*. 2010;1:57—65.
 6. The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Letter dated February, 26 2014 #01/2079-14-32. About the epidemiological situation on TBE and other infections transmitted by ticks in 2013 in the Russian Federation and the forecast for 2014.
 7. URL:<https://www.uptodate.com/contents/human-ehrlichiosis-and-anaplasmosis>.
 8. Dugat T., Lagree A-C., Maillard R., Boulouis H-J. and Haddad N. (2015) Opening the black box of *Anaplasma phagocytophilum* diversity: current situation and future perspectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 5, 1—18.
 9. Centers for Disease Control and Prevention; 2008. [September 19, 2014]. Ehrlichiosis and anaplasmosis 2008 case definition. 2014 URL: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/ehrlichiosis-and-anaplasmosis/case-definition/2008/>.
 10. Blanco J.R., Oteo J.A. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:763.
 11. Afanaseva M.V. Clinical and epidemiological characteristics of granulocytic anaplasmosis in Russia. Abstract of dissertation of the candidate of Medical Sciences. 14.00.10. Federal Budget Institute of Science “Central Research Institute for Epidemiology”. Moscow, 2006. 129.
 12. Rikihisa Y. Mechanisms of Obligatory Intracellular Infection with *Anaplasma phagocytophilum*. *Curr. Microbiol. Rev*. 2011. 24:469—489.
 13. Dumler J.S. The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2012. 64, 13—20.
 14. Pilar Alberdi, Pedro J. Espinosa, Alejandro Cabezas-Cruz, and José de la Fuente. *Anaplasma phagocytophilum* Manipulates Host Cell Apoptosis by Different Mechanisms to Establish Infection. *Vet Sci*. 2016 Sep; 3(3): 15.
 15. Hilary K. Truchan, David Seidman, and Jason A. Carlyon Breaking In and Grabbing A Meal: *Anaplasma phagocytophilum* Cellular Invasion, Nutrient Acquisition, and Promising Tools for Their Study. *Microbes Infect*. 2013 Dec; 15(0): 1017—1025.
 16. Rudakov N.V. *Anaplasma* and anaplasmosis. A guide for physicians. Omsk, 2017.
 17. Wormser G.P. Accuracy of Diagnosis of Human Granulocytic Anaplasmosis in China. *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct; 22(10): 1728—1731.
 18. Teterin V.Y. Optimization of laboratory diagnostics and clinical features of Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis. MD Theses. Federal Budget Institute of Science “Central Research Institute for Epidemiology”. Moscow, 2013. 23 p.
 19. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P., Hu L.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1767—77.
 20. Kocan K.M., de la Fuente J., Cabezas-Cruz A. The genus *Anaplasma*: new challenges after reclassification. *Rev Sci Tech*. 2015 Aug;34(2):577—86.

Received 12.04.2018
Accepted 26.06 .2018