

КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 55 (1658)

56-летний мужчина поступил в больницу в Канберре (Австралия) в середине 2010 г. с серьезным поражением печени и почек после ДТП. Из анамнеза: болен диабетом 1-го типа, имеет алкогольные эксцессы, применяет назначенные ему лекарства, страдает депрессиями, гипертонией и гиперхолестеринемией. Не применял инъекционных наркотиков. Живет на южном побережье Нового Южного Уэльса с сыном.

В течение первых 4 месяцев с момента поступления ему потребовалось хирургическое вмешательство, длительное лечение антибиотиками широкого спектра действия и тотальное парентеральное питание. У него имелись нарушение функции печени холестатического генеза, средней тяжести тромбоцитопения и непостоянная анемия. В конце марта 2011 г. у больного появилась панцитопения и выросла анемия, вызванные внутрисосудистым гемолизом, лимфопения и тяжелая тромбоцитопения, что потребовало трансфузии препаратов крови. Анализ на ВИЧ дал отрицательный результат.

В начале апреля 2011 г. больной был переведен в отделение интенсивной терапии из-за нарастающих респираторных и гемодинамических дисфункций. 10 апреля были выявлены внутриэритроцитарные паразиты в обычном клиническом анализе крови, взятая в утренние часы. Кольцевидная форма паразитов первоначально была идентифицирована как характерная для рода *Plasmodium*. Исследование в иммунохроматографическом тесте на *Plasmodium falciparum* дало отрицательный результат. Однако были назначены артемизинин и примакивин в/в, поскольку предполагалось наличие у больного тяжелой малярии. Терапия антибиотиками широкого спектра действия была продолжена. После 48 часов терапии клинического улучшения не наступило, число инфицированных паразитов эритроцитов увеличилось с 1,7 до 2,6%. Повторное исследование крови и тот факт, что паразиты не продуцируют хemozoин, дало основание к предварительному диагнозу – бабезиоз. Это предположение было подтверждено экспертами Австралии и других стран, которые посмотрели анализы под электронным микроскопом.

Больному был назначен квинин в/в 600 мг каждые 8 часов и клиндамицин по 600 мг каждые 6 часов. Были добавлены азитромицин и тигециклин как антибиотики широкого спектра действия, но ухудшение состояния больного продолжалось, положительных сдвигов в анемии, тромбоцитопении не было. У него развилась мультиорганная недостаточность, что потребовало гемодиализа. Паразитемия достигла 5,1% инфицированных плазмодием эритроцитов, несмотря на продолжавшиеся гемотрансфузии (по 18 единиц пакетированных эритроцитов в течение более 8 дней). Так как состояние больного оставалось слишком нестабильным, 16 апреля было произведено заменное переливание крови – 500 мл. Мультиорганная недостаточность купировать не удалось, тяжелая тромбоцитопения спровоцировала гастроинтестинальное кровотечение. 18 апреля после 5 дней от начала специфической антибабезиозной терапии развилась фатальная асистолия.

После смерти больного было принято ретроспективное исследование мазков крови, выполненных в больнице. Кольцевидные паразиты были определены в очень небольшом количестве после окончания первой недели марта 2011 г., что совпало с развитием тяжелой тромбоцитопении.

Первоначально предполагали, что причиной бабезиоза стали многократные гемотрансфузии, которые больной получал в течение госпитализации. Но в мазках крови, взятых между сентябрем и ноябрем 2010 г. (то есть до госпитализации) выявили наличие внутриэритроцитарных паразитов и признаки снижения функции

Бабезиоз

селезенки. Так как больной не получал препараты крови до госпитализации в ноябре 2010 г., паразитемия не могла быть связана с гемотрансфузиями.

Он сообщал, что был укушен клещами. Вследствие своих болезней он не работал и не выезжал за пределы места, где жил много лет. Единственное его заморское путешествие было в Новую Зеландию 40 лет назад. В этой стране случаев бабезиоза не зафиксировано.

Больной проживал на южном побережье Нового Южного Уэльса свыше 30 лет на небольшой ферме с двумя лошадьми и двумя собаками в течение 25 лет, и затем в доме в маленьком городке со своим сыном и собакой в течение 8 лет. Сын (клинических симптомов болезни у него не наблюдалось) и собака были протестированы на бабезиоз, результат отрицательный.

Чтобы идентифицировать микроорганизм и в дальнейшем выявить источник заражения, мазок крови был исследован в Центре контроля и профилактики (CDC) в Атланте (США) и в Школе ветеринарии и биомедицинских наук (Университет Мердока, Западная Австралия). Обе лаборатории согласились в том, что морфологические характеристики паразитов в представленном материале содержат малые формы бабезии (*Babesia*). Внутриэритроцитарные микроорганизмы по большей части были единичные и размером 1,5-2,5 мкм и в высокой степени полиморфные. Преобладали пириформные и овоидные формы, аномальные амевидные формы также были не редкими, и была замечена тетрада форм (напоминающая мальтийский крест). Иммунофлуоресцентный анализ на антитела к *Babesia microti* с сывороткой крови от больного дал положительный результат (титр 1 : 256), у сына больного результат был отрицательный.

Полное секвенирование 18S рибосомальной RNA гена (18SrDNA) и парциального секвенирование гена бета-тубулина (оба в ПЦР) подтвердили, что микроорганизмы у больного были представлены *B. microti*. Чтобы усилить ПЦР находки, было также выполнено секвенирование 1767 основных пар фрагмента, амплифицированного первичным *Crypto FL* и *Crypto RN*. Секвенирование ДНК дало 100%-ное сходство имеющихся в геномном банке изолята гена 18S rDNA, полученного от *B. microti*. Кровь сына больного была использована в качестве контроля. В дополнение 5 новых пар, исполь-

зованных в этом исследовании, были применены, чтобы получить парциальный фрагмент гена бета-тубулина (791 основные пары). Это подтвердило присутствие *B. microti*. Исследование показало 100%-ную гомологичность с северо-американскими изолятами. Филогенетическое древо для этого локуса (сделанное с использованием метода максимального подобия) обнаружило кластеры с изолятами *B. microti*, полученными от клещей рода *Ixodes scapularis* (первоначально известных как *Ixodes dammini*) человека и волков в Северной Америке.

Обсуждение

Насколько известно авторам цитируемой статьи S.Senanaik, A.Paparin, M.Latimer et al., опубликованной в *Medical Journal of Australia*, описанное наблюдение является первым случаем бабезиоза человека в Австралии, которое, как они полагают, имеет местное происхождение.

Бабезиоз человека является клещевым зоонозом. Первое сообщение о заболевании человека было сделано в Хорватии в 1957 г. В 1968 г. *Babesia divergens* была идентифицирована как причина бабезиоза человека в Европе. Вскоре последовало обнаружение случаев этой болезни, вызванной *B. microti*, в США. Совсем недавно сообщения о заболевании бабезиозом были из Азии, Африки и Южной Америки.

Так как *B. microti* никогда раньше не была обнаружена в Австралии, выявление у наблюдавшегося больного, который никогда не путешествовал, ставит интригующие вопросы о естественном хозяине возбудителя, эпидемиологии на этом континенте. Традиционно принято считать, что возбудитель распространен в северных широтах и связано это с различными млекопитающими (грызуны, землеройки и волки), передается некоторыми видами иксодовых клещей по всей северной гемисфере, и что человек инфицируется через случайных контактов с хозяином. Недавние филогенетические анализы, основанные на полном секвенировании генов, кодирующих 18S рибосомальную РНК и бета-тубулин, позволили полагать, что *B. microti* представляет собой комплекс, который включает в себя несколько географически отличающихся кластеров. Они распространены в Северной Америке, Европе и Японии и тесно связаны с *Babesia microti*, выделенными у повсеместно распространенных диких и домашних млекопитающих.

В Австралии бабезиоз встречается как болезнь крупного рогатого скота (*B. bigemina* и *B. bovis*) и собак (*B. canis*, *B. vogeli* и *B. gibsoni*), и клещевой бабезиоз был импортирован на континент с европейской миграцией. Австралия имеет собственные разновидности иксодовых клещей, так как *Ixodes holocyclis* (вызывает клещевой паралич), несколько разновидностей бабезий и тейлерий (*Theileria*) были описаны морфологически у сумчатых (но не *B. microti*). К сожалению, малое количество молекулярных исследований не дает ответа на таксономию и филогенетические связи эндемических внутриэритроцитарных клещевых паразитов, включая бабезии и тейлерии.

На основании филогенетического анализа сделано заключение, что изолят, полученный от больного, тес-

но связан с северо-американским видом *B. microti*. Таким образом, маловероятно, что заражение произошло от природного австралийского млекопитающего. Но исключить такую возможность тоже нельзя. При отсутствии трансфузий и инъекций лекарств заражение могло последовать от укуса клеща. Возможны два сценария. Больной мог быть укушен завозным клещом, находившимся внутри одежды или багажа, которые прибыли из эндемичной страны, но в анамнезе такой контакт не имел место. Второй – местный клещ мог стать переносчиком аутохтонной инфекции, предположительно происходящей от завезенных грызунов.

Природная история инфицирования больного примечательна. Кольцевидная форма бабезии была выявлена при рутинном анализе крови, когда он был еще амбулаторным больным, за 7 месяцев до смерти. В это время никаких признаков анемии и тромбоцитопении у него не было. Но спустя 6 месяцев появились тяжелые симптомы. Паразитемия в 5,1% накануне смерти больного не была истинной цифрой вследствие того, что он получал многократные гемотрансфузии. Асимптомная паразитемия хорошо известна при бабезиозе. Не ясно, что трансформировало хроническую асимптомную инфекцию у этого больного в тяжелое заболевание, которое, вероятно, и послужило причиной его смерти. У него были факторы риска тяжелого бабезиоза: гипоспленизм, поражение печени и возраст. Однако они были и тогда, когда он был асимптомным в течение нескольких месяцев до этого. Возможно, что длительная госпитализация и общая усталость от длительного пребывания в больнице привели к значительному угнетению иммунитета.

Тяжелый бабезиоз, вызванный *B. microti*, является серьезным заболеванием, смертность от которого достигает 5-10%. В самом деле, состояние этих больных не улучшается вопреки рекомендуемой терапии. Даже артемизинин, который он получал в связи с подозреваемой малярией, оказался неэффективным против *B. microti* на экспериментальных моделях.

Хотя животное-хозяин *B. microti* в Австралии еще должно быть идентифицировано, распространенность клещей и грызунов вдоль восточного побережья Австралии означает, что случаи этой болезни еще могут встретиться. Дальнейшие исследования природных млекопитающих, включая грызунов и их клещей, необходимы, чтобы определить источники этой инфекции. Так как трансфузионный бабезиоз хорошо известен в других странах, этот наблюдавшийся случай может послужить основанием для скрининга продуктов крови в Австралии.

Диагностика бабезиоза человека

Бабезиоз следует заподозрить, если у больного есть анемия, тромбоцитопения, лихорадка и гриппоподобные симптомы. Следует обратить внимание на укусы клеща, работу вне дома, переливание препаратов крови, путешествия в страны, эндемичные по бабезиозу, чтобы подтвердить диагноз, клещ и мазок крови должны быть исследованы на наличие внутриэритроцитарных паразитов (взять три анализа с интервалом 8-10 часов). Если результат будет отрицательным, диагноз не следует отвергать. Можно определить антитела в сыворотке крови и провести молекулярное тестирование крови в ПЦР.

Рудольф АРТАМОНОВ,
профессор.