

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БАБЕЗИОЗА ЧЕЛОВЕКА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава РФ, 119991, Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», 111123, Москва, Россия

Бабезиоз человека, вызываемый паразитическими простейшими *Babesia spp.*- трансмиссивная болезнь, регистрируемая спорадически, зооноз. Течение бабезиоза и прогноз зависят от вида возбудителя и иммунного статуса пациента. Значимость болезни определяется крайне тяжелым течением у иммунокомпрометированных пациентов, сходным с таковым осложненной тропической малярии, часто со смертельным исходом. В Европейских странах к настоящему времени описано более 50 случаев подтвержденного бабезиоза человека в большинстве случаев, вызванного *Babesia divergens*. Некоторые исследователи считают, что есть нераспознанные случаи. Возбудители бабезиоза - это облигатные внутриэритроцитарные паразиты позвоночных животных. Заражение человека происходит через укус клеща р. Ixodes. В организме позвоночного происходит бесполое размножение паразитов. Патогенез бабезиоза обусловлен массовым разрушением клеток-хозяев. Интенсивный гемолиз эритроцитов приводит к развитию гемолитической анемии, гематурии, появляется желтуха, может развиться полиорганная недостаточность. Клинические проявления заболевания неспецифичны, часто первый диагноз – малярия, но лечение противомалярийными препаратами неэффективно. Основным методом, подтверждающим предполагаемый диагноз, является обнаружение внутриэритроцитарных паразитов в мазках крови, окрашенных по методу Романовского. Исследованы препараты крови, поступившие в референс-центр ИМПТиТЗ им. Е.И. Марциновского и проанализированы предоставленные сведения о больных. Приводятся оригинальные микрофотографии. Показаны основные морфологические формы эритроцитарного цикла развития паразита. Отмечена необычайно высокая (до 14 паразитов) множественная инвазия эритроцитов. Впервые показано паразитирование трофозоитов бабезий в нормобластах. Помимо известных тетрад паразитов «Мальтийский Крест», впервые обнаружены фигуры паразитов «секстет», образованные не разошедшимися после деления 6-ю трофозоитами, соединенными друг с другом острыми концами. Подробно описаны этапы дифференциальной диагностики бабезий с малярийными паразитами. Приводятся сведения по изменению ведущих неспецифических лабораторных показателей в общем и биохимическом анализах крови и в моче. Вид паразита - *B. divergens* определяли на основании классических морфологических признаков и также верифицировали с использованием ПЦР метода с детекцией в режиме реального времени и секвенированием фрагмента гена 18S рРНК гена. Обсуждаются молекулярно-биологические и серологические методы лабораторной диагностики болезни.

Ключевые слова: бабезиоз человека; трансмиссивная болезнь; заболевания, передаваемые клещами; паразитические простейшие; *Babesia spp.*; *Babesia divergens*; лабораторная диагностика.

Для цитирования: Кукина И.В., Зея О.П., Карань Л.С. Лабораторная диагностика бабезиоза человека. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (9): 560-564. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-560-564>

Kukina I.V.¹, Zelya O.P.¹, Karan L.S.²

LABORATORY DIAGNOSTIC OF HUMAN BABESIOSIS

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, 111123, Moscow, Russia

Human babesiosis caused by parasitic protozoan *Babesia spp.* is sporadic zoonotic vector-borne infection. The course of babesiosis and prognosis depend on the type of pathogen and on the patient's immunological status. Significance this disease is a severe, often fatal course with immunocompromised patients resembling complicated falciparum malaria. In Europe to date, more than 50 cases of confirmed human babesiosis have been reported in most cases caused by *Babesia divergens*. Possible there are unrecognized cases. Pathogen is an obligate intraerythrocyte parasite of vertebrate animals. The organism is transmitted from animal to man through bite of Ixodidae tick. Asexual reproduction of the parasite occurs in a vertebrate host. The pathogenesis of babesiosis is caused by the destruction of host cells. Intensive haemolysis of red blood cells leads to the development of haemolytic anemia, haematuria, jaundice, and polyorgan failure may develop. The clinical manifestations of the disease are nonspecific. Detection of intraerythrocyte parasites in blood smears stained Gimsa-Romanovsky confirms the proposed diagnosis. Blood smears and some laboratory signs from fatal cases were analyzed in the Reference-centre of E. I. Martsinovskii Institute. Original microphotographs *B. divergens* are shown. The main morphological forms of the parasite are shown. In addition to the well-known tetrad of parasites «Maltese Cross», for the first time, the parasites dividing into 6 interconnected trophozoites - «sextet» - were found. Originally, the invasion of *Babesia* in a normoblast is shown. An unusually high multiple invasion (14 parasites) of erythrocytes is noted. Because the patients, initially, were incorrectly diagnosed with malaria, the differential diagnosis of *Babesia* with *Plasmodium* is described step-by-step. It is important, since the treatment with antimalarial drugs is ineffective. Deviation laboratory signs are discussed. Complex morphological characteristics allowed us to speciated the parasites as *B. divergens*. DNA was detected in the sample with specific primers *Bab di hsp70F/Bab di hsp70R* and the probe *Bab di hsp70P*. The sequence demonstrated 99–100% and 98% similarity to the 18S rRNA gene fragment of *B. divergence* and *Babesia venatorum*, respectively. Molecular biological and serological methods of laboratory diagnosis of babesiosis are considered.

К е y w o r d s : human babesiosis; vector-borne infection; tick-borne disease; parasitic protozoa; *Babesia divergens*, *Babesia spp.*, laboratory diagnostics.

For citation: Kukina I.V., Zelya O.P., Karan L.S. Laboratory diagnostic of human babesiosis. *Klinicheskaya laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (9): 553-559. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559>

For correspondence: Kukina I.V., PhD, assistant professor of the Chair of Tropical Medicine and Parasitic Diseases; e-mail: i.v.kukina1184@gmail.com

Information about authors:

Kukina I.V. - <http://orcid.org/0000-0003-1806-5841>

Zelya O.P. - <http://orcid.org/0000-0002-5030-1691>

Karan L.S. - <http://orcid.org/0000-0002-5927-460X>

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 20.05.2019
Accepted 25.06.2019

Введение. Бабезиоз (пироплазмоз) – один из самых распространенных в мире протозоозов животных – становится все чаще встречающейся болезнью человека, угрожающей жизни. Значимость бабезиоза человека определяется тяжелым течением у иммунокомпрометированных пациентов, часто со смертельным исходом. В Европейских странах к настоящему времени описано более 50 случаев подтвержденного бабезиоза человека, вызванного в большинстве случаев *Babesia divergens* [1], и 3 случая инвазии человека *B. venatorum* [2, 3]. На северо-востоке США ежегодно регистрируется до 2000 случаев заражения человека *Babesia microti* [4]. На территории России и бывшего Советского Союза описаны 3 случая бабезиоза, вызванного *B. divergens*, закончившиеся смертью больных [5-7].

Бабезиоз – трансмиссивное заболевание, передающееся человеку от животного через укус клеща р. *Ixodes*. Описаны единичные случаи вертикальной передачи бабезиоза от матери плоду [8, 9] и при трансплантации органов [10]. В США зарегистрировано более 200 случаев инвазии *B. microti* с донорской кровью, 12 из которых закончились смертельно [11].

Возбудителями болезни являются простейшие рода *Babesia* (Babesiidae: Apicomplexa). Это облигатные внутриэритроцитарные паразиты позвоночных животных. Бабезии имеют гетероксанный цикл развития с чередованием полового и бесполого размножения и сменой хозяев: беспозвоночных – клещей и различных позвоночных. В позвоночном хозяине происходит бесполой цикл развития паразита – мерогония. Разрушением клеток хозяев обусловлен патогенез бабезиоза.

Течение бабезиоза и прогноз зависят от вида возбудителя и иммунного статуса пациента. Заболевание, вызываемое *B. divergens*, у людей с удаленной селезенкой, как правило, протекает злокачественно [4, 12]. В нескольких случаях острое течение бабезиоза, вызванного *B. divergens*, наблюдали у пациентов с сохранной селезенкой [7, 13-15].

Длительность инкубационного периода составляет 1-3 недели после укуса зараженным клещом. Прдромальные признаки могут отсутствовать. Болезнь начинается внезапно с повышения температуры до 40°C, озноба, сменяющегося профузным потоотделением, гемоглобинурии, олигонурии с переходом в анурию. Интенсивный гемолиз эритроцитов приводит к развитию гемолитической анемии, появляется желтуха, может развиваться полиорганная недостаточность, протрация [1, 16, 17]. Пациента, как правило, госпитализируют в

тяжелом состоянии. Смерть больного может наступить к концу первой недели болезни. Даже при проведении этиотропного, патогенетического, симптоматического лечения летальность превышает 50% [18]. Клинические проявления бабезиоза неспецифичны, могут быть приняты за признаки вирусной инфекции или малярии. Диагноз устанавливается на основании лабораторного подтверждения – обнаружения паразитов в крови при микроскопическом исследовании препаратов крови, окрашенных по методу Романовского.

Цель настоящей работы расширить знания о бабезиозе и обратить внимание специалистов КДЛ на специфические и неспецифические лабораторные показатели, позволяющие распознать кровепаразитов и провести дифференциальную диагностику плазмодиев и бабезий.

Материал и методы. В референс-центре по малярии ИМПТиТЗ им. Е.И. Марциновского 1 МГМУ им. И.М. Сеченова исследованы препараты крови (толстая капля и тонкий мазок) и проанализированы предоставленные сведения о больных.

Пациентка К., женщина, 49 лет, проживавшая в сельской местности в Абхазии, работница чайной плантации, в личном хозяйстве содержала корову. За 15 лет до болезни перенесла спленэктомию, причина неизвестна. Присасывания клеща пациентка не заметила. Заболела 01.06, внезапно почувствовала озноб, слабость, тошноту, подъем температуры тела до 40°C. Отметила появление мочи темно-коричневого цвета. Появились желтушность склер, рвота, боли в пояснице. Госпитализирована в тяжелом состоянии. В крови обнаружены паразиты, которых, предположительно, определили как *P. falciparum*. Смерть наступила на 7-й день болезни. Диагноз «бабезиоз» установлен посмертно.

Пациент П., мужчина 58 лет, проживавший в деревне в Краснодарском крае, егерь. За 12 лет до болезни перенес спленэктомию в связи с травмой. Присасывания клеща пациент не заметил. Заболел 01.09, появились озноб, тошнота, рвота. Температура повысилась до 40°C. Моча окрасилась в бурый цвет, и резко уменьшилось ее количество. Больной был госпитализирован в тяжелом состоянии. Паразиты, обнаруженные в эритроцитах, определены как *P. falciparum*. Число пораженных эритроцитов достигало 23%. Диагноз «бабезиоз» установлен на 7-й день заболевания. Смерть наступила на 10-й день.

Пациентка Т., женщина 75 лет с сохранной селезенкой, жительница Москвы. На даче в Тверской области заметила присосавшегося клеща, но не удалила его. Заболела 06.08 с подъемом температуры до 38,5°C и

кашлем. В течение недели самостоятельно принимала жаропонижающие препараты. На 10-й день появилась одышка, желтуха, снизился диурез. Состояние при госпитализации тяжелое. В общем анализе крови обнаружены паразиты, предположительно определенные как *P. falciparum*. Число пораженных эритроцитов достигало 17%. Диагноз «бабезиоз» установлен на 12-й день заболевания. В результате проведенного лечения паразиты исчезли на 5 день, однако пациентка оставалась в тяжелом состоянии. У нее развился синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органными нарушениями R65.1. Смерть наступила через 3 месяца.

Для постановки лабораторного диагноза использовали основной унифицированный метод выявления кровепаразитов - микроскопию препаратов крови большого (толстой капли и тонкого мазка), окрашенных по методу Романовского. Вид, обнаруженных в «толстой капле» паразитов, определяли по «тонкому мазку».

В последнем случае диагноз также верифицировали с использованием ПЦР метода с детекцией в режиме реального времени и секвенированием фрагмента гена 18S рРНК гена. У пациентки Т. экстрагировали ДНК из препарата толстой капли крови, используя коммерческий набор Амплисенс Рибо-преп (ЦНИИЭ, Москва, Россия), в соответствии с инструкцией производителя. Дифференциальная диагностика *Babesia divergens* проводилась с *Babesia venatorum* (EU1), с использованием праймеров и зондов: Bab di hsp70F CTCATTGGGTGACGCCGCTA, Bab di hsp70R CTCCTCCCGATAAGCCTCTT, Bab di hsp70P R6G-AGAACCAGGAGGCCGTAACCCAGAG-BQH, и Bab EU RNA18S F GCGCGTACACTGATGCATT, Bab EU RNA18S R CAAAAATCAATCCCCGTACCG, Bab EU RNA18S P FAM-CATCGAGTTTAATCCTGTC-CCGAAAGG-BQH1 [19]. Участок гена 18S рРНК секвенировали с праймерами BS5 CGAGGCAGCAACGGG-TAACGB и BS4 AGGGACGTAGTCCGGCACGAG [20] на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Biosystems, США); сравнительный анализ полученной последовательности (MK510929, GenBank, NCBI) с геномами *Babesia* spp, депонированными в международную базу данных GenBank, NCBI, проводили в программе Mega 7.0.

Результаты. В препаратах крови больных, внутри эритроцитов обнаружены многочисленные паразиты, имеющие оксифильно окрашенное ядро и базофильно окрашенную цитоплазму. В тонком мазке крови выявлен полиморфизм паразитов, характерный для бабезий. Трофозоиты имели грушевидную, кольцевидную, булавовидную, безвакуольную, амёбовидную форму (рис. 1, а, б, в, г, см.обложку). Грушевидные паразиты располагались поодиночке или были соединены попарно острыми концами относительно друг друга под тупым углом, приближающимся к 180°. Такая конфигурация, образованная в результате бинарного деления трофозоитов, часто именуемая как «фигура 8», нашла отражение в названии вида (рис. 1, а, рис. 2, в, см.обложку). Встречались и характерные тетрады трофозоитов - фигуры «Мальтийский Крест» (рис.1, а, д, ж). Благодаря вакуоли, окруженной по периферии тонким ободком бледно окрашенной цитоплазмы с более темным ядром, некоторые трофозоиты имели кольцевидную форму, характерную для плазмодиев (рис. 1, б, д, е, з; рис. 3, а, б, см. обложку). Однако в отличие от плазмодиев, кольцевидные формы бабезий претерпевали бинарное деление (рис. 1, е). Наблюдалась вытянутые формы (рис. 3, в). На осно-

вании морфологических признаков во всех трех случаях вид паразита определен как *B. divergens*.

У пациентки Т. (с сохранной селезенкой), обратившейся на 12-й день болезни, в мазках обнаружены помимо перечисленных выше форм фигуры паразитов «секстет», не описанные ранее, образованные не разошедшимися после деления 6-ю трофозоитами, соединенными друг с другом острыми концами (рис. 2, з). Число паразитов в одном эритроците часто достигало 6-8 трофозоитов (рис. 1 д, з; 2 б, в), при этом они располагались как по периферии эритроцита, так и хаотично (рис. 2, а, б, в, д). Впервые показана необычно интенсивная множественная инвазия эритроцитов (до 14 паразитов) при умеренном уровне пораженных эритроцитов (17 %) и обнаружены паразиты в цитоплазме нормобластов (рис. 2, а, е). Кроме этого, присутствовали свободные мерозоиты (рис. 2, д).

Положительный результат методом ПЦР в режиме реального времени был получен с праймерами Bab di hsp70F/Bab di hsp70R и зондом Bab di hsp70P, специфичными для *B. divergens*. При сравнительном анализе участка гена 18S рРНК была получена гомология 99–100% с *B. divergens* и 98% с *B. venatorum*.

Обсуждение. В последнее время бабезиоз человека стали диагностировать чаще, возможно, благодаря возросшему интересу к этой болезни и улучшению методов диагностики. Хотя некоторые исследователи считают, что часть случаев остаются нераспознанными [21].

По клинике бабезиоз похож на злокачественную тропическую малярию. Быстрое развитие болезни требует срочной постановки диагноза. Задержка в постановке диагноза приводит к неадекватному лечению и увеличению риска смертельного исхода заболевания. В литературе часто сообщают об ошибочной диагностике бабезиоза как малярии [22, 23]. Лечение бабезиоза противомалярийными препаратами неэффективно.

Определение видовой принадлежности бабезий имеет в основном научное значение, так как тактика лечения определяется тяжестью течения заболевания. Лабораторно дифференциальный диагноз бабезий проводится с плазмодиями:

1. В толстой капле обнаруживаем кровепаразитов (рис. 3, д, е). Дифференциальную диагностику бабезий и плазмодиев проводим по тонкому мазку.

2. Бабезии в эритроцитах образуют характерные фигуры бинарного деления, в отличие от плазмодиев, размножающихся путем шизогонии. При бабезиозе в периферической крови выражен **полиморфизм паразитов**, тогда как для *P.falciparum* характерна мономорфная картина. При неосложненном течении тропической малярии в мазках периферической крови паразит присутствует, преимущественно, на стадии кольца и, если заболевание длится более 12 дней, зрелых гаметоцитов. Окраска вакуоли юных кольцевидных стадий малярийных паразитов близка к таковой цитоплазмы клетки-хозяина. Вакуоль содержит остатки не полностью метаболизированного гемоглобина и строму эритроцита, окрашенную в розовый цвет. У бабезий метаболизм цитоплазмы клетки-хозяина полный, гемозоин не образуется, поэтому вакуоль кольцевидных форм выглядит пустой или прозрачной (рис. 1, б, д, е) [24].

3. Для дифференциальной диагностики бабезий и плазмодиев также важно, что в цитоплазме бабезий **отсутствует пигмент**, характерный для малярийных паразитов. Кольцевидные трофозоиты *P. falciparum* также не

имеют различных гранул малярийного пигмента. Однако в мазках крови при малярии встречаются пигментофаги - нейтрофилы и моноциты, в цитоплазме которых виден фагоцитированный малярийный пигмент. Кроме этого, при осложненном течении тропической малярии в периферической крови на фоне большого количества кольцевидных трофозоитов, появляются взрослые трофозоиты, шизонты и юные гаметоциты, содержащие в цитоплазме малярийный пигмент (рис. 3, *е*).

4. Дифференциальную диагностику бабезий и плазмодиев могут затруднять атипичные формы паразитов, возникающие как при медленном высыхании мазка, так и под действием лекарственных препаратов (рис. 3, *в, з*).

Микроскопическое исследование крови достаточно субъективный метод, результат исследования зависит от квалификации и опыта микроскописта, качества приготовления и окраски мазка крови и тщательности исследования. При отрицательном результате просмотра толстой капли (что возможно, если численность паразитов низка; чувствительность метода - 5-10 паразитов в мкл крови), но положительном анамнезе и изменениях неспецифических лабораторных показателей, указывающих на гемолиз, необходимы повторные взятия крови и просмотр серийных мазков, что повышает вероятность выявления паразитов¹.

В последнее время в лабораториях для проведения общего анализа крови применяются гематологические анализаторы и, если показатели не выходят за пределы референсных значений, то исследования мазков под микроскопом не проводят. Поэтому возможность обнаружения кровепаразитов как случайной находки при подсчете лейкоформулы исключается. При автоматическом подсчете эритроцитов как при малярии, так и при бабезиозе, анализатор не показывает различия между инфицированными и неинфицированными эритроцитами, и кровепаразиты будут пропущены [25, 26]. Однако эритроциты, инфицированные кровепаразитами, за счет окраски ядерного вещества паразитов, подсчитываются анализатором как ретикулоциты, (что имеет следствием так называемый псевдоретикулоцитоз) [27]. Таким образом, превышение ожидаемого ретикулярного ответа на анемию и/или аномальная скаттерограмма ретикулоцитов может подсказать наличие эритроцитов с включениями и делает необходимым просмотр мазка под микроскопом для уточнения информации и предотвращения неправильного диагноза.

Из неспецифических лабораторных показателей в общем анализе крови при бабезиозе, как и при малярии, в начале заболевания гемоглобин (Hb) и эритроциты (RBC) могут быть в норме, а МСНС – средняя концентрация Hb в эритроците выше насыщенной концентрации (37 г/л), что, в данном случае, свидетельствует о гемолизе. Далее Hb и RBC будут снижаться (в течение недели Hb может снизиться до 65 г/л, RBC - до $2,0 \times 10^{12}/л$). Анемия нормохромная, нормоцитарная, эритроцитарные индексы (содержание Hb в эритроците - МСН и средний объем эритроцита – MCV) остаются в норме.

Число лейкоцитов может варьироваться, чаще бывает в норме. В лейкоформуле может быть нейтрофилез с левым сдвигом до миелоцитов. В периферических мазках

видны признаки дисэритропоэза – нормобласты, анизоцитоз, пойкилоцитоз (мишеневидные клетки). У пациентов после спленэктомии, либо вследствие функционального гипоспленизма могут обнаруживаться тельца Жолли и повышенное количество шизоцитов.

Тромбоциты резко снижены. Однако наличие фрагментов эритроцитов – шизоцитов - может привести к завышению анализатором числа тромбоцитов, к так называемому «псевдотромбоцитозу».

В сыворотке обнаруживают маркеры внутрисосудистого гемолиза и нарастающей почечной недостаточности: свободный Hb, повышаются билирубин за счет несвязанного, трансаминазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, креатинин, мочевины, уровень С-реактивного белка.

В общем анализе мочи - протеинурия, гемоглобинурия.

Другие методы лабораторной диагностики. Генодиагностика (ПЦР). Для ПЦР диагностики *B. microti* в США применяют коммерческие наборы. В Европе для генодиагностики *B. divergens* и *B. venatorum* нет сертифицированных коммерческих наборов, которые можно было бы применять в рутинной практике. В России ПЦР применяют в научно-исследовательских институтах в научных целях, с праймерами, разработанными для исследовательских задач, а в диагностических центрах могут использовать только зарегистрированные наборы реагентов. С помощью этого метода можно дифференцировать морфологически сходные виды, а также подтвердить сомнительный диагноз [19]. Для этого метода характерна высокая видоспецифичность. Чувствительность метода – 5-10 паразитов в микролитре крови, что сопоставимо с чувствительностью метода толстой капли [28].

При проведении требуется особая осторожность, так как тест может давать ложноположительные результаты. Кроме этого, ложноположительные результаты могут быть в течение месяца после излечения за счет остаточной антигенемии [1].

Серологические тесты. Тесты, основанные на обнаружении Ат, неприменимы для диагностики острого бабезиоза. Ат появляются только к концу первой недели заболевания, поэтому результат будет отрицательным в начале заболевания. А болезнь, вызванная *B. divergens*, протекает, как правило, остро и требует срочной постановки диагноза. В США применяют коммерческие ИФА тесты на присутствие IgM и/или IgG антител против *B. microti*, часто вызывающей болезнь с латентным течением. Эти коммерческие наборы неприменимы для диагностики бабезиоза в Европе из-за высокой видоспецифичности, где возбудителями являются *B. divergens*, *B. venatorum*. Для этих видов возбудителей коммерческие наборы не разработаны.

Серологические тесты не рекомендуют использовать у людей с ослабленным иммунитетом, так как могут быть ложноотрицательные результаты. Ложноположительные ответы могут быть у пациентов с бактериальными, вирусными инфекциями, аутоиммунными нарушениями, в случаях инфекции *Plasmodium u Toxoplasma* [29].

Заключение. Клиническая симптоматика бабезиоза неспецифична, ошибочно легко может быть принята за признаки вирусной инфекции или малярии.

Обнаружение в мазках крови внутриэритроцитарных паразитов, многие из которых имеют кольцевидную

¹Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов. МУК 4.2.3222-14. М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора; 2015.

форму, нередко приводит к неверному заключению о присутствии возбудителя тропической малярии. Факт проживания пациента в умеренной климатической зоне (большинство случаев заражения бабезиями человека в Европе произошло именно в ней), где тропическая малярия не эндемична, и отсутствие поездок в страны с тропическим климатом, вызывают сомнения в диагнозе «тропическая малярия».

Наличие в анамнезе больного факта присасывания клеща дает возможность врачу заподозрить бабезиоз, хотя это может остаться и незамеченным. Для умеренной зоны характерна сезонность заболевания с апреля по сентябрь (сезон активности клещей).

Бабезиоз человека в Европе встречается крайне редко. Врачи-клиницисты и специалисты КДЛ не имеют достаточных знаний и опыта в выявлении кровепаразитов. Следствием этого является не правильная и/или поздняя диагностика и задержка проведения специфического лечения, что увеличивает риск смерти больного.

Окончательный диагноз «бабезиоз» ставят на основании соответствующих клинических проявлений и лабораторного подтверждения – обнаружения паразитов в крови при микроскопическом исследовании препаратов крови, окрашенных по методу Романовского.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-4, 6-25, 27-29 см. REFERENCES)

5. Рабинович С.А., Воронина З.К., Степанова Н.И., Маруашвили Г.М., Баградзе Т.Л., Одিশария М.С. и др. Первое обнаружение бабезиоза человека в СССР и краткий анализ случаев, описанных в литературе. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1978;47(3): 97-107.
26. Кукина И.В. Случайная находка возбудителя трехдневной малярии в общем анализе крови. *Вестник ФСВОК*. 2017: 36 – 7.

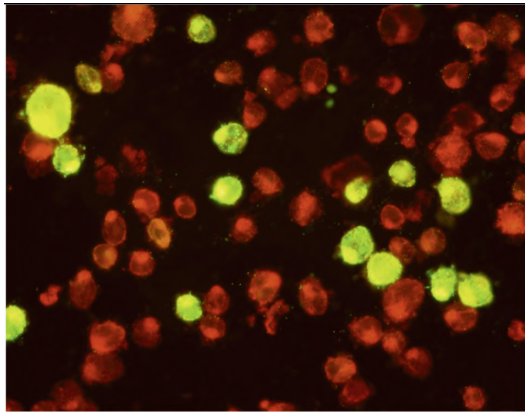
REFERENCES

1. Rożej-Bielicka W., Stypułkowska-Misiurewicz H., Gołąb E. Human babesiosis. *Przegl. Epidemiol.* 2015; 69(3):489-94.
2. Herwaldt B.L., Cacciò S., Gherlinzoni F., Aspöck H., Slemenda S.B., Piccaluga P. et al. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(8):942-8.
3. Häselbarth K., Tenter A.M., Brade V., Krieger G., Hunfeld K.P. First case of human babesiosis in Germany - Clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *Int. J. Med. Microbiol.* 2007; 297(3):197-204.
4. Vannier E., Krause P.J. Human babesiosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (25):2397-407.
5. Rabinovich S.A., Voronina Z.K., Stepanova N.I., Maruashvili G.M., Bakradze T.L., Odishariya M.S. et al. 1st detection of human babesiosis in the USSR and a short analysis of the cases described in literature. *Meditsinskaya parazitologiya*. 1978; 47(3): 97-107. (in Russian)
6. Kukina I.V., Guzeeva T.M., Zelya O.P., Ganushkina L.A. Fatal human babesiosis caused by *Babesia divergens* in an asplenic host. *IDCases*. 2018; 30; 13:e00414.
7. Kukina I.V., Zelya O.P., Guzeeva T.M., Karan L.S., Perkovskaya I.A., Tymoshenko N.I. et al. Severe babesiosis caused by *Babesia*

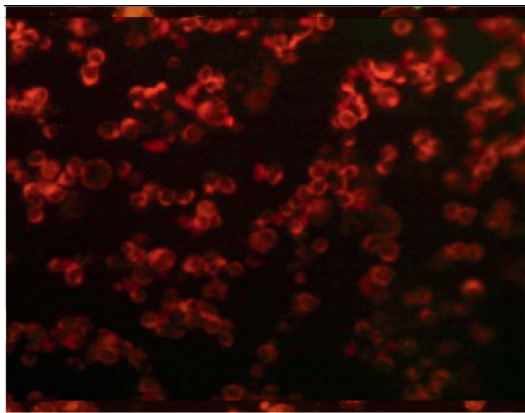
- divergens* in a host with intact spleen, Russia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019; 10(6):101262.
8. Aderinboye O., Syed S.S. Congenital babesiosis in a four-week-old female infant. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; Feb 29(2):188.
9. Yager P.H., Luginbuhl L.M., Dekker J.P. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 6-2014. A 35-day-old boy with fever, vomiting, mottled skin, and severe anemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; Feb 20; 370(8):753–62.
10. Brennan M.B., Herwaldt B.L., Kazmierczak J.J., Weiss J.W., Klein C.L., Leith C.P. et al. Transmission of *Babesia microti* Parasites by Solid Organ Transplantation. *Emerg. Infect. Dis.* 2016 Nov; 22(11):1869-76.
11. Villatoro T., Karp J.K. Transfusion-Transmitted Babesiosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; Jan; 143(1):130-4.
12. Gray J.S., Zintl A., Hildebrandt A., Hunfeld K.P., Weiss L. Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. *Ticks Tick Borne Dis.* 2010; 1: 3–10.
13. Gonzalez L.M., Rojo S., Gonzalez-Camacho F., Luque D., Lobo C.A., Montero E. Severe babesiosis in immunocompetent man, Spain, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; Apr; 20 (4):724-6.
14. Martinot M., Zadeh M.M., Hansmann Y., Grawey I., Christmann D., Aguilon S. et al. Babesiosis in immunocompetent patients. *Europe. Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(1): 114-6.
15. O'Connell S., Lyons C., Abdou M., Patowary R., Aslam S., Kinsella N. et al. Splenic dysfunction from celiac disease resulting in severe babesiosis. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8:537-9.
16. Ruebush T.K. 2nd, Juranek D.D., Chisholm E.S., Snow P.C., Healy G.R., Sulzer A.J. Human babesiosis on Nantucket Island. Evidence for self-limited and subclinical infections. *N. Engl. J. Med.* 1977 Oct 13; 297(15):825-7.
17. Krause P.J., Gewurz B.E., Hill D., Marty F.M., Vannier E., Foppa I.M. et al. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2008; Feb 1; 46(3): 370-6.
18. Brasseur P., Gorenflot A. Human babesial infections in Europe. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 1996; 41(1): 117-22.
19. Michelet L., Delannoy S., Devillers E., Umhang G., Aspan A., Juremalm M., et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; Jul 29; 4:103.
20. Rar VA, Epikhina TI, Livanova NN, Panov VV. Genetic diversity of *Babesia* in *Ixodes ricinus* and small mammals from north Ural and west Siberia, Russia. *Parasitology*. 2011; 138(2):175-182.
21. Hildebrandt A., Gray J.S., Hunfeld K.P. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection.* 2013; 41(6):1057-72.
22. Clark I.A., Jacobson L.S. Do babesiosis and malaria share a common disease process? *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998; Jun; 92(4):483-8.
23. Homer M.J., Aguilar-Delfin I., Telford S.R. 3rd, Krause P.J., Persing D.H. Babesiosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13(3):451-69.
24. Garnham P.C. Human babesiosis: European aspects. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1980; 74(2): 153-5.
25. Bruckner D.A., Garcia L.S., Shimizu R.Y., Goldstein E.J., Murray P.M., Lazar G.S. Babesiosis: problems in diagnosis using autoanalyzers. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985 Apr; 83(4): 520-1.
26. Kukina I.V. Accidental finding of the causative organism of tertian malaria in the clinical blood analysis. *Vestnik FSVOK*. 2017: 36 – 7. (in Russian)
27. Hoffmann J.J., Pennings J.M. Pseudo-reticulocytosis as a result of malaria parasites. *Clin. Lab. Haematol.* 1999; Aug; 21(4):257-60.
28. Teal A.E., Habura A., Ennis J., Keithly J.S., Madison-Antenucci S. A new real-time PCR assay for improved detection of the parasite *Babesia microti*. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(3):903–8.
29. Vannier E., Krause P.J. Update on babesiosis. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2009;2009:984568.

Поступила 20.05.19
Принята к печати 25.06.19

К ст. Марданлы С.Г. и соавт.



Положительный результат РИФ



Отрицательный результат РИФ

Рис. 2. Результаты исследования образцов в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РИФ).

К ст. Никитиной А.В и соавт.

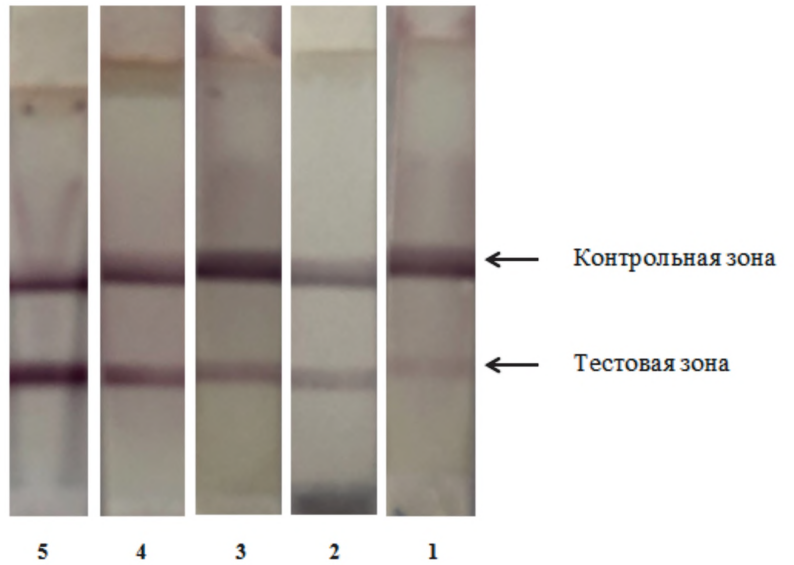


Рис. 1. Интенсивность окрашивания образцов, содержащих гемоглобин (от 5 до 1 усл.ед.).

К ст. Кукиной И.В. и соавт.

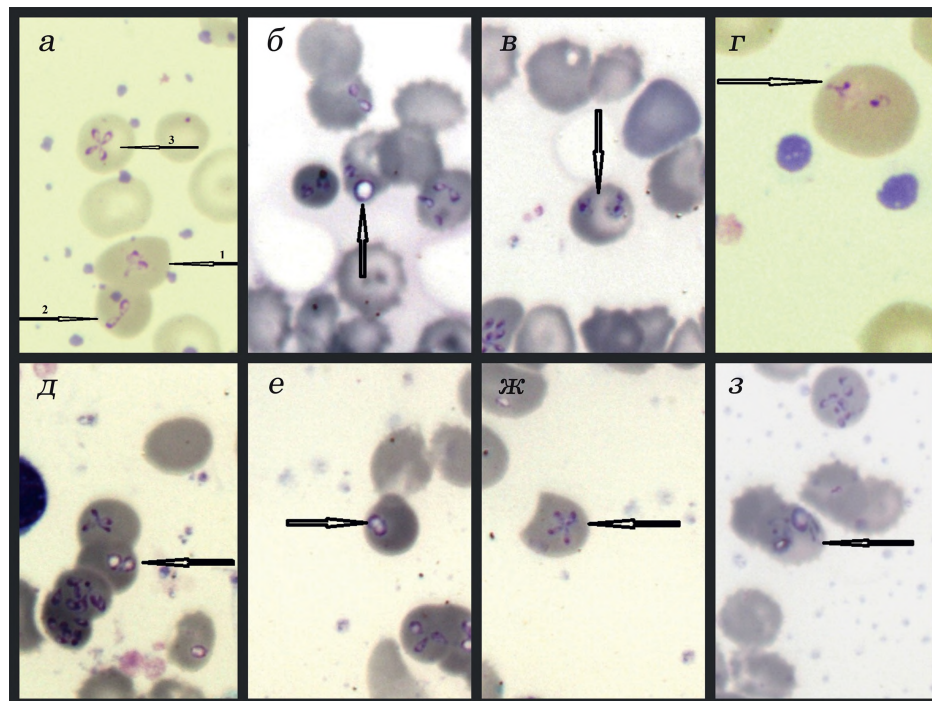


Рис. 1. *Babesia divergens*. Полиморфизм паразитов. Тонкий мазок крови, окрашенный по методу Романовского (x1000):

а – 1-трофозиты грушевидной формы (пириформы); 2- делящиеся трофозиты «фигура 8»; 3 – тетрада паразитов «Мальтийский Крест»; б – одиночные и парные формы паразитов; мелкие кольцевидные формы; крупная кольцевидная форма с прозрачной вакуолью; в – безвакуольные формы; г – амёбовидные трофозиты; д – делящиеся трофозиты, образующие тетраду; множественная инвазия в 2-х эритроцитах по 8 трофозитов с хаотичным расположением; 2 кольцевидных трофозита; е – делящиеся кольцевидные трофозиты; ж – тетрада паразитов «Мальтийский Крест»; з – 8 трофозитов, расположенных хаотично, 2 кольцевидных трофозита.

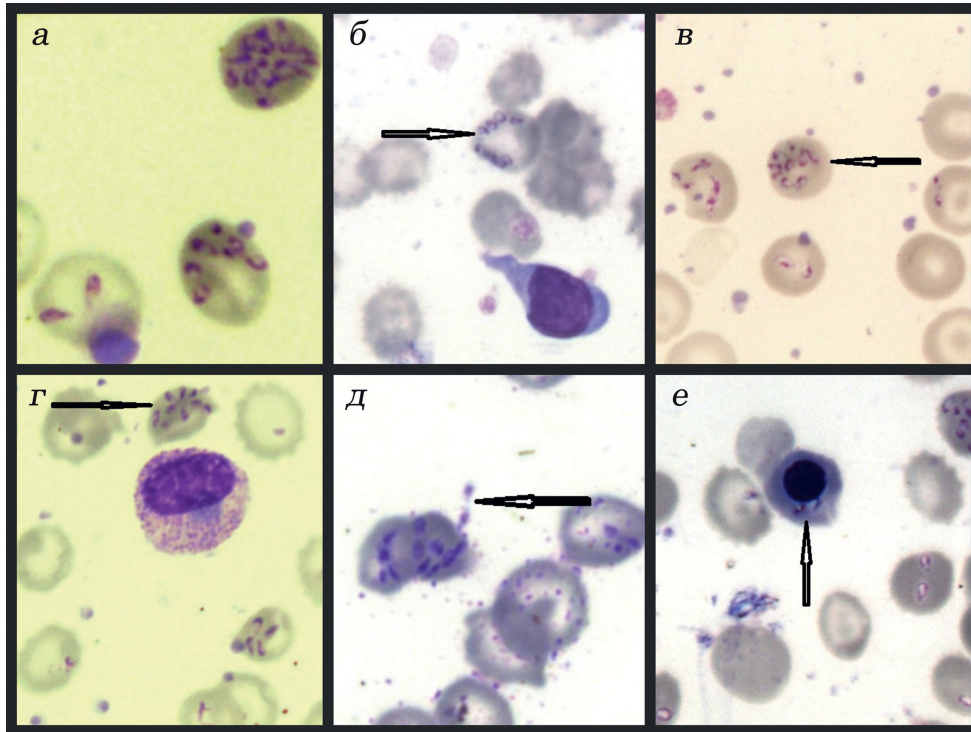


Рис. 2. *Babesia divergens*. Тонкий мазок крови, окрашенный по методу Романовского (x1000).

а – множественная инвазия – 14 трофозоитов в эритроците; б – расположение паразитов по периферии эритроцита; в – хаотичное расположение паразитов при множественной инвазии эритроцита; грушевидные трофозоиты; делящиеся трофозоиты – «фигура 8»; e – деление паразитов на 6 трофозоитов, соединенных в «секстет»; д – мерозоиты, вышедшие из эритроцита; e – 2 трофозоита, прилегающие к ядру нормобласта.

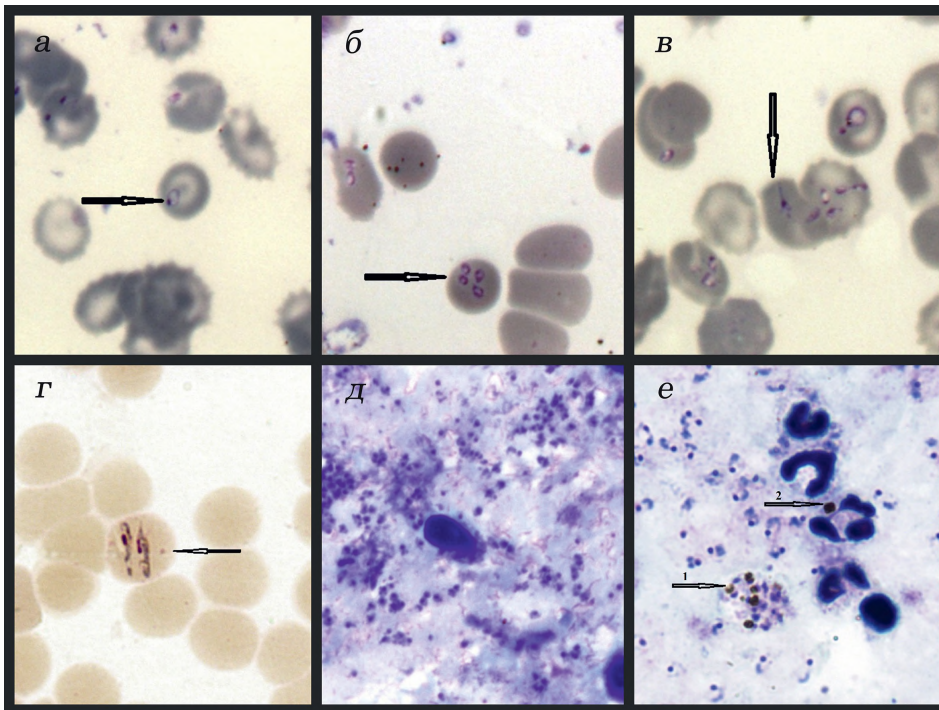


Рис. 3. Тонкий мазок крови, окрашенный по методу Романовского (x1000).

Babesia divergens. а – кольцевидный трофозоит; б – 2 пириформы, 4 кольцевидных трофозоита; в – вытянутая безвакуольная форма; г – атипичная форма трофозоитов *Plasmodium falciparum*, в цитоплазме хорошо различим малярийный пигмент; д – трофозоиты *B. divergens* в толстой капле; e – многочисленные кольцевидные трофозоиты *P. falciparum* в толстой капле, 1 – шизонт с малярийным пигментом, 2 – сегментоядерный нейтрофил (пигментофаг) с фагоцитированным малярийным пигментом в цитоплазме.