

К ВОПРОСУ О СТАНДАРТНОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ СЛУЧАЯ КЛЕЩЕВЫХ ВОЗВРАТНЫХ ЛИХОРАДОК

А. М. Дмитровский^{1,2}, М. С. Сыздыков^{1,2}, А. С. Адил^{1*}, А. О. Бисенбай²,
А. В. Кулигин², Н. К. Оспанбекова¹, Е. О. Остапчук²

¹ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

² Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Алматы

*Корреспондирующий автор

Аннотация

Введение. Клещевые трансмиссивные инфекции вызывают боррелии, относящиеся к группам Лайм боррелиоза, вызываемых геновидами *Borrelia burgdorferi* sensu lato, и возвратных лихорадок, к которым относится *Borrelia miyamotoi*.

Цель работы. Разработка стандартного определения случая клещевых возвратных лихорадок для проведения дифференциальной диагностики с инфекциями со сходными клиническими проявлениями, а также понимания широкой медицинской общественностью их клинических проявлений и особенностей лабораторной диагностики.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-эпидемиологических проявлений подтвержденных случаев клещевых возвратных лихорадок по данным литературных источников; выполнено исследование методом полимеразной цепной реакции 521 клеща, собранного с растительности, и 54 клещей, снятых с укушенных лиц, а также самих укушенных в динамике и 42 лихорадящих больных методом иммуночипа. Полимеразная цепная реакция была положительной 27/521 (5,2 %) и 1/54 (1,9 %) клещей, соответственно. Из 61 образца, полученного от пациентов, 8,2 % (5/61) были положительные по антителам к различным антигенам боррелий.

Результаты. Разработанное на основе литературных данных определение, состоящее из этапов предположительного, вероятного и подтвержденного случая, было применено для выявления случаев клещевой возвратной лихорадки, при этом все эти случаи соответствовали стандартному определению.

Выводы. Таким образом, клещевые возвратные лихорадки имеют распространение в группе лихорадок неясной этиологии и укушенных клещами людей, хотя эта инфекция не входит в официальную регистрацию и, соответственно, отсутствует эпидемиологический надзор. Для повышения осведомленности и настороженности у медицинских работников разработано стандартное определение случая боррелиозных клещевых возвратных лихорадок, которое так же, как разработанный протокол лабораторной диагностики, необходимо широко внедрить в систему эпиднадзора за клещевыми инфекциями в регионах Республики Казахстан.

Ключевые слова: *Боррелия, клещевые возвратные лихорадки, borrelia burgdorferi, иксоды, клещи, полимеразная цепная реакция, borrelia miyamotoi, Казахстан.*

Введение

Боррелиозы вызываются широко распространенными патогенами, относящимися к роду *Borrelia* (далее – *B.*), в который, в соответствии с Международным комитетом по систематике прокариот (далее – ICSP), включено 42 вида, 2 подвида и несколько кандидатов в виды [1-3].

Как правило, *Borrelia* относятся к клещевым трансмиссивным инфекциям (Tick borne infections) людей и животных [4-6], кроме *Borrelia recurrentis* (возбудитель эпидемического возвратного тифа), которые передаются вшами.

Клещевые трансмиссивные инфекции обусловлены видами рода *Borrelia*, относящи-

мися к двум группам: группа Лайм-боррелиозов (*Lyme borreliosis*, далее – LB), вызываемых геновидами *B. burgdorferi* sensu lato (далее – *B. burgdorferi* s.l.), и группа возвратных лихорадок (*Relapsing Fever*, далее – RF), к которым относится *B. miyamotoi* [7-9]. В эпидемиологическом плане эти группы можно объединить под общим названием «клещевые боррелиозы».

В проведенных ранее исследованиях [10] получены данные, свидетельствующие о значительном распространении как боррелий группы *B. burgdorferi* sensu lato, относящихся к группе LB, так и *B. miyamotoi*, относящихся к группе RF, в Алматинской и Жетысуской областях Казахстана, причем их распространение было отмечено в одних и тех же районах.

Borrelia burgdorferi s.l. и *B. miyamotoi* имеют отдаленное родство, передаются одними и теми же видами клещей рода *Ixodes*, а также LB и RF имеют схожие симптомы на ранних стадиях заболевания, включая развитие эритемы на коже, лихорадку, озноб, общую слабость, боли в мышцах и суставах, головную боль. В отсутствии лечения эти заболевания могут вызывать тяжелые последствия и опасные для жизни осложнения.

Из-за симпатической встречаемости *B. burgdorferi* s.l. и *B. miyamotoi* среди иксодовых клещей и, возможно, у пациентов актуальна разработка эффективных, диагностических и дифференциально диагностических критериев.

Наличие боррелиозов как LB, так и RF групп следует учитывать при диагностике инфекционных лихорадок со сходными клиническими проявлениями [11], что послужило поводом для разработки стандартного определения случая для боррелиоза, обусловленного боррелиями группы возвратных лихорадок. Ранее, также разработано стандартное определение случая для Лайм-боррелиоза [12]. Тем не менее для точной верификации конкретного патогена на стадии подтвержденного случая необходимо генотипирование возбудителя.

Боррелиозы в Казахстане являются редко диагностируемым инфекционным заболеванием. Так, в 2022 году в Восточной Казахстанской Области (ВКО) зарегистрировано 34 случая, тогда как в 2023 и 2024 гг. – 18 и 13 случаев, соответственно. В городе Алматы в те же годы зарегистрировано 9 и 4 случая, соответст-

но [12]. Все зарегистрированные случаи были идентифицированы как Лайм-Боррелиоз. Боррелиозы, обусловленные боррелиями из группы клещевых возвратных лихорадок, вообще не регистрируются.

Цель работы. Разработка стандартного определения случая клещевых возвратных лихорадок для проведения дифференциальной диагностики с инфекциями со сходными клиническими проявлениями, а также понимания широкой медицинской общественностью их клинических проявлений и особенностей лабораторной диагностики.

Методы и материалы

Для поиска данных использовались международные научные базы, включая Medline (через PubMed) и Google Scholar. Поиск охватывал публикации за период с 2012 по 2025 годы. В итоговую выборку включались только статьи, содержащие клинические или подтвержденные лабораторные данные по клещевой возвратной лихорадке, вызванной *Borrelia miyamotoi*; при этом публикации без видовой верификации, дублирующие результаты или не соответствующие теме, исключались.

При поиске использовались ключевые слова: «*Borrelia miyamotoi*», «*tick-borne relapsing fever*», «*borreliosis*». После удаления дублей и оценки содержания были отобраны наиболее значимые и информативные работы (включая обзоры и описания оригинальных исследований). Критериями отбора служили новизна, полнота представленных данных и наличие уникальной информации (исключались работы низкого качества или повторяющие данные ранее опубликованных исследований).

Кроме того, проведено лабораторное исследование [10] 42 лихорадящих больных, а также клещей, собранных в «поле» и 54 клеща, снятых с укушенными клещами лиц и самих укушенных клещами пациентов в динамике в Алматинской и Жетысуской областях. Исследование клещей проводилось методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) с последующим секвенированием нуклеотидных последовательностей в положительных случаях по локусам генов *flab*, *glpQ*, *P66*.

Общая превалентность *B. miyamotoi* в клещах составила 5,5 % (26/477, 95 % ДИ: 3,8-7,9 %). ПЦР-положительные клещи были со-

браны с растительности (27/521, 5,2 %; 95 % ДИ: 3,6-7,4 %) и человека (1/54, 1,9 %; 95 % ДИ: 0,3-9,8 %).

Серопревалентность среди пациентов оценивали методом иммunoчипа, детектирующего антитела класса иммуноглобулин M (далее – IgM) и иммуноглобулин G (далее – IgG) против шести антигенов *B. miyamotoi* одновременно: GlpQ, четырех Vmps (вариабельный малый белок 1 (Vsp1), вариабельный большой белок 5 (Vlp5), вариабельный большой белок 15 (Vlp15), вариабельный большой белок 18 (Vlp18) или флагеллина (p41) [13].

Нами проанализированы клинические и эпидемиологические проявления у больных с подтвержденным диагнозом.

Этиологическая лабораторная верификация клинических образцов проводилась на базе Казахстанского исследовательского центра - Алматинского филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии» и в российском научном учреждении ФБУН «Центральный исследовательский институт эпидемиологии» в рамках официального научного партнерства по проекту BR24992881 «Разработка клеточных, геномных и протеомных технологий для диагностики социально-значимых заболеваний в Республике Казахстан» МНВО РК.

Серологический анализ 61 образца биологического материала пациентов выявил, что признаки недавнего инфицирования *Borrelia miyamotoi* (наличие специфических IgM к белку glpQ) определялись у 5 пациентов (8,2 %; 95 % ДИ: 3,6-17,8 %). В подгруппе лихорадок неустановленного генеза из г. Алматы выявлено 3 положительных результата, еще 2 – у пациентов с анамнестическим указанием на присасывание клеща. У пациента из г. Текели локальный кожный очаг воспаления отсутствовал, тогда как у пациента из г. Алматы регистрировался местный кожный воспалительный процесс, сопровождавшийся выявлением IgM к трем диагностическим антигенам (glpQ, Vsp1 и p41), что позволило подтвердить острый эпизод клещевой возвратной лихорадки, вызванной *Borrelia miyamotoi*.

Специфические IgG-антитела, которые используются для серологического подтверждения ранее перенесенной инфекции (IgG к антигенам glpQ + Vmp/флагеллин), обнаружены не

были. Однако у 2 из 61 пациента (3,3 %; 95 ДИ: 0,9-11,2 %) определялись IgG исключительно к антигену glpQ, что интерпретировалось как изолированный гуморальный ответ без формирования полного IgG-профиля, рекомендуемого при классической верификации перенесенного боррелиоза [14].

Результаты

Оценка определения случая включает как клиническую, так и эпидемиологическую значимость [15]. В клинической практике она выступает инструментом предварительного выявления инфекции, позволяющим фиксировать подозреваемые эпизоды заболевания и своевременно направлять таких пациентов на лабораторную верификацию этиологии [10; 12]. Для классификации вероятного случая учитывается эпиданамнез, включающий возможный контакт с клещами при пребывании на природе, взаимодействие с животными, способными быть переносчиками эктопаразитов, а также наличие документированных эпидемиологических связей с подтвержденными острыми случаями инфекции на эндемичных территориях. Такой подход отражает ситуацию, при которой присасывание клеща часто остается незамеченным, особенно у жителей сельских регионов (таблица 1).

Вероятные случаи также включали положительные, но не окончательно верифицирующие лабораторные данные, среди которых: выявление спирохето-подобной морфологии в мазке периферической крови, однократные серологические агглютинационные тесты или скрининговые реакции, указывающие на возможный инфекционный процесс без окончательного определения вида возбудителя. Такой подход позволяет поддерживать непрерывность системы регистрации инфекционных случаев и точнее выявлять диагностические пробелы в системе лабораторной доступности и эпидемиологической сети уведомлений [9].

Подтвержденный случай устанавливается при положительном результате хотя бы одного лабораторного теста высокой специфичности с возможностью дальнейшей видовой валидации. В ранее выполненных работах [10] было показано, что серологические паттерны IgM без полного IgG-профиля требуют стандартизированной интерпретации, особенно в контексте казахстанской системы эпиднадзора.

Таблица 1. Критерии и структура стандартного определения случая клещевой возвратной лихорадки, вызванной *Borrelia miyamotoi*

Предположительный случай / подозрение	Вероятный случай / Диагноз	Подтвержденный случай / диагноз
Случай острой лихорадки / повторных острых лихорадочных приступов длительностью 1-4 дня с периодами апирексии от нескольких дней до 3-4 недель [9] при наличии по крайней мере 3 из следующих симптомов: - первичный аффект в месте укуса клеща в виде папулы, окруженной геморрагическим ободком [12]; - резкое повышение температуры с последующим критическим падением [9]; - выраженная интоксикация на фоне лихорадки [9]; - увеличение печени [12]; - развитие иридоциклита, кератита,uveита [9]; - развитие менингита, энцефалита [9].	Соответствует предположительному [15] при наличии хотя бы одного из следующих факторов риска / неподтверждающих лабораторных тестов [9]: - развитие первого приступа лихорадки через 5–15 дней после присасывания клеща [9]: • через 5 – 15 дней после наполнения клеща; • через 5 – 15 дней после пребывания на природе, где возможно наличие клещей; • через 5 – 15 дней после контакта с животными, на которых есть вероятность наличия клещей; - эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем [15]; - обнаружение в мазке крови возбудителя с характерной морфологией спирохет [9]; - положительный однократный серологический агглютинационный тест [9].	Соответствует предположительному и вероятному случаям [15] при наличии хотя бы одного из следующих положительных тестов: - выделение культуры боррелий (с последующим генотипированием) из первичного кожного аффекта, крови, ликвора [15]; - положительная биологическая пробы на морских свинках (с последующим генотипированием) [15]; - положительная реакция непрямой иммунофлуоресценции с сывороткой, специфичной к <i>B. Miyamotoi</i> [9]; - положительная ПЦР с праймерами, специфичными к <i>B. Miyamotoi</i> [10]; - серологический тест (иммуночип) с использованием нескольких специфичных антигенов <i>B. Miyamotoi</i> [13]; - нарастание титра антител в парных сыворотках в 4 и более раз в агглютинационных тестах (РСК) [9].

Источник: составлено авторами

Классификация подтвержденного случая опиралась на следующие стандартизованные критерии [10]:

- Культуральное выделение *Borrelia miyamotoi* из периферической крови или первичного воспалительного очага с обязательным генотипированием для видовой валидации [10].

- Положительная биологическая пробы с ростом спирохет с последующим генотипированием для видовой валидации [10].

- Реактивность при непрямой иммуноф-

луоресценции с сывороткой, валидированной для *Borrelia miyamotoi* [10].

- Наличие ДНК *Borrelia miyamotoi*, подтвержденное методом ПЦР с использованием видоспецифичных праймеров [10].

- Реактивность на мультиантогенной платформе (иммуночип или белковый макромассив), включающей антигены *Borrelia miyamotoi* [13].

- Нарастание титра антител в 4 и более раз в парных сыворотках, подтвержденное повторным агглютинационным тестом [10].

Специфичность определения случая возрастает при движении от предположительного к подтвержденному случаю (для эпидемиологов)/

подтвержденному диагнозу (для клиницистов) (рисунок 1).

Классификация стандартного определения случая по степени точности

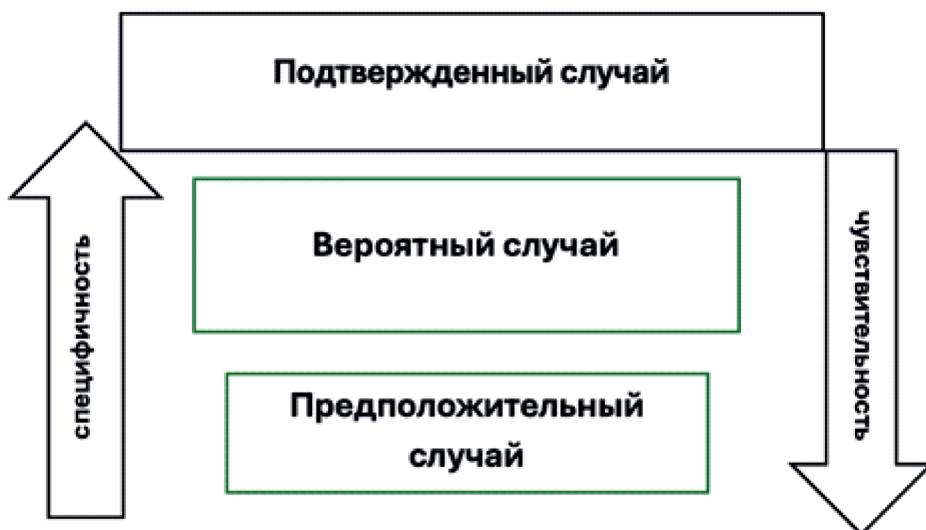


Рисунок 1. Соотношение чувствительности и специфичности стандартного определения случая

Источник: [15]

Обсуждение

Инфекция, определяемая как клещевая возвратная лихорадка, вызванная *Borrelia miyamotoi*, относится к группе природно-очаговых трансмиссивных заболеваний, возбудители которых характеризуются сложной таксономической структурой и высокой вариабельностью. Это подтверждается современными данными по номенклатуре и систематике рода *Borrelia*, систематизированными в рамках List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (далее – LPSN) - официального международного ресурса по таксономии прокариот, функционирующего с 1997 года и используемого в качестве эталонного источника при классификации бактериальных таксонов [16].

Ограниченные возможности культурального выделения спирохет *Borrelia*, а также ключевая роль молекулярных и серологических методов в диагностике боррелиозов были подробно описаны в последующих обобщающих исследованиях. Показано, что трудоемкость и низкая воспроизводимость культуральных методов, особенно на ранних стадиях заболевания, существенно ограничивают их применение

в рутинной клинической практике, что приводит к задержке лабораторной верификации и способствует недоучету случаев в системе эпидемиологического надзора [17].

Проблема заниженной официальной регистрации природно-очаговых инфекций не является уникальной для клещевых боррелиозов. Аналогичные эпидемиологические пробелы описаны и для других бактериальных инфекций, циркулирующих в природных очагах, где отсутствие стандартизованных диагностических критерии и активного надзора приводило к существенному недоучету истинной заболеваемости на популяционном уровне [18].

Роль иксодовых клещей как резервуаров и переносчиков широкого спектра бактериальных патогенов, а также сложность выявления очагов инфекции подтверждаются данными по естественной циркуляции *Ehrlichia*, *Rickettsia* и других трансмиссивных возбудителей, для которых также характерны скрытые эпидемиологические цепочки и ограниченная выявляемость при пассивном надзоре [19].

Клинические и эпидемиологические исследования, проведенные в различных регио-

нах мира, продемонстрировали, что отсутствие формализованного определения случая и многоуровневой системы классификации приводит к позднему распознаванию заболеваний, связанных с клещевыми инфекциями, и затрудняет со-поставление данных между регионами, как это было показано на примере пятнистых лихорадок в Австралии [20,21].

Использование молекулярных методов диагностики для выявления бактериальных патогенов в природных популяциях клещей позволило существенно расширить представления о спектре циркулирующих возбудителей и подтвердило необходимость внедрения видоспецифичных ПЦР-алгоритмов в систему эпидемиологического надзора, что ранее было показано при исследовании различных видов клещей и ассоциированных с ними патогенов [22].

Выводы

Установлено, что клещевая возвратная лихорадка, обусловленная *Borrelia miyamotoi*, циркулирует в Алматинской области и не ограничивается единичными эпизодами. В исследованной выборке среди пациентов с лихорадкой неуточненного происхождения и лиц, имевших контакт с клещами, серологические признаки острого инфицирования (IgM к glpQ) выявлены у 8,2 % (5/61: 95 % ДИ: 3,6-17,8 %). Эти данные согласуются с региональными результатами Южного и Юго-Восточного Казахстана, где фиксировалась молекулярная детекция *B. miyamotoi* в клинико-эпидемиологических обследованиях.

Разработанное определение случая по данным международной литературы трехуровневое (подозреваемый → вероятный → подтвержденный) показало высокую практическую применимость в условиях Казахстана: все идентифицированные острые эпизоды полностью соответствовали критериям сформулированного определения (100 % конгруэнтность клинико-лабораторного профиля с дефиницией).

Выявлено 2 случая изолированного IgG-ответа к glpQ (2/61; 3.3 %; ДИ: 0.9–11.2 %), что соответствует ранее опубликованным данным о частичном IgG-профиле у пациентов эндемичных территорий Казахстана.

С учетом установленной циркуляции возбудителя, приоритетными задачами для

развития инфекционного надзора в Казахстане становятся:

- расширение географической оценки распространенности инфекции по регионам Республики Казахстан;
- внедрение видоспецифичной молекулярной диагностики. *B. miyamotoi* в систему государственного эпидемиологического учета;
- стандартизация лабораторного подтверждения (включая PCR-тестирование с унифицированными праймерами);
- разработка единого клинического протокола диагностики ведения случая, основанного на поэтапном алгоритме определения.

Список источников

1. Parte A. C., Sardà Carbasse J., Kolthoff-Meier J. P., Reimer L. C., Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2020. – Vol. 70. – P. 5607-5612. – DOI: 10.1099/ijsem.0.004332.
2. Güner E. S., Watanabe M., Hashimoto N., et al. *Borrelia turdi* sp. nov., isolated from the hard tick *Hyalomma aegyptium* in Turkey // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2004. – Vol. 54(5). – P. 1649-1652. – DOI: 10.1099/ijsem.0.03050-0
3. Loh S. M., Gillett A., Ryan U., et al. Molecular characterization of *Candidatus Borrelia tachyglossi* (family Spirochaetaceae) in echidna ticks, *Bothriocroton concolor* // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2017. – Vol. 67(4). – P. 1075-1080. – DOI: 10.1099/ijsem.0.001929.
4. Loh S. M., Gofton A. W., Lo N., et al. Novel *Borrelia* sp. detected in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*, in Australia // Parasites & Vectors. – 2016. – Vol. 9. – P. 339. – DOI: 10.1186/s13071-016-1627-x.
5. Panetta J. L., Šíma R., Calvani N. E. D., et al. Reptile-associated *Borrelia* sp. in the goanna tick (*Bothriocroton undatum*) from Sydney, Australia // Parasites & Vectors. – 2017. – Vol. 10. – P. 616. – DOI: 10.1186/s13071-017-2579-5.
6. Takano A., Goka K., Une Y., et al. Isolation and characterization of a novel *Borrelia* group of tick-borne borreliae from imported reptiles and their associated ticks // Environmental Microbiology.

– 2010. – Vol. 12(1). – P. 134-146. – DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.02054.x.

7. Adeolu M., Gupta R. S. A phylogenomic and molecular marker-based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera // Antonie van Leeuwenhoek. – 2014. – Vol. 105(6). – P. 1049-1072. – DOI: 10.1007/s10482-014-0164-x.

8. Margos G., Marosevic D., Cutler S., et al. There is inadequate evidence to support the division of the genus *Borrelia* // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2017. – Vol. 67(4). – P. 1081-1084. – DOI: 10.1099/ijsem.0.001717.

9. Чеканова Т. А., Манзенюк И. Н. Клещевая возвратная лихорадка и геновидовое разнообразие боррелий: современное состояние // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20(6). – С. 108-116. – DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-6-108-116.

10. Ostapchuk Y. O., Bissenbay A. O., Kuligin A. V., et al. Survey of tick-borne relapsing fever *Borreliae* in south and southeastern regions of Kazakhstan // Ticks and Tick-borne Diseases. – 2024. – Vol. 15(6). – Art. 102398. – DOI: 10.1016/j.ttbdis.2024.102398.

11. Binetruy F., Garnier S., Boulanger N., et al. A novel *Borrelia* sp. in neotropical passerine-associated ticks // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – P. 10596. – DOI: 10.1038/s41598-020-66828-7.

12. Дмитровский А. М., Оспанбекова Н. К., Ераплиева Л. Т., Шапиева Ж. Ж., Скиба Ю. А., Исмагулова Г. А., Мальцева Е. Р., Низкородова А., Остапчук Е. О., Перфильева Ю. В., Найзабаева Д. А., Мамадалиев С. М. Боррелиозы: этиология, распространение, патогенез, клинические аспекты, лечение, эпизоотология, эпидемиология, профилактика и система эпидемиологического надзора : методические рекомендации. – Алматы: Национальный центр биотехнологий, 2020. – 48 с.

13. Hoornstra D., Stukolova O. A., Karan L. S., et al. Development and validation of a protein array for detection of antibodies against *Borrelia miyamotoi* // Microbiology Spectrum. – 2022. – Vol. 10(6). – Article No. 0203622. – DOI: 10.1128/spectrum.02036-22.

14. Ostapchuk E. O., Bissenbay A. O., Kuligin A. V., Kan S. A., Lushova A. V., Zhigailov A. V., Stukolova O. A., Sayakova Z. Z., Abdolla N., Dmitrovskiy A. M., Perfilieva Y. V., Mashzhan A. S., Kuatbekova S. A., Dosmagambet Zh., Shapiyeva Zh. Zh., Naizabayeva D. A., Ospanbekova N. K., Skiba Y. A. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in the Almaty and Zhetsu regions of Kazakhstan // Proceedings of the International Conference “Astana Biotech 2024”. – Astana, September 12-13, 2024. – P. 162.

15. Дмитровский А. М., Шарапов М. Б., Жетеева Е. А., Земан В. В., Бумбуриди Е. М., Утепбергенова Г. А. Применение стандартных определений случаев особо опасных инфекций: учебное пособие. – Шымкент, 2008. – 600 с.

16. Parte A. C. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (moving to DSMZ) // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2018. – Vol. 68(12). – P. 3845-3847. – DOI: 10.1099/ijsem.0.002786.

17. Rudenko N., Golovchenko M., Grubhoffer L., Oliver J. H. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health // Ticks and Tick-borne Diseases. – 2016. – Т. 7(2). – P. 171-178. – DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.10.012.

18. Mitjà O., Marks M., Konan D. J. P., Ayelo G., Gonzalez-Beiras C., et al. Global epidemiology of yaws: a systematic review // The Lancet Global Health. – 2015. – Vol. 3. – P. 324-331. – DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00011-X.

19. Yabsley M. J. Natural history of *Ehrlichia chaffeensis*: vertebrate hosts and tick vectors from the United States and evidence for endemic transmission in other countries // Veterinary Parasitology. – 2010. – Vol. 167. – P. 136-148. – DOI: 10.1016/j.vetpar.2009.09.015.

20. Unsworth N. B., Stenos J., Graves S., Faa A. G., Cox E., Dyer J. R., et al. Flinders Island spotted fever rickettsioses caused by the “marmionii” strain of *Rickettsia honei* // Emerging Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 13(4). – P. 566-573. – DOI: 10.3201/eid1304.050087.

21. Unsworth N. B., Stenos J., McGregor A. R., Dyer J. R., Graves S. R. Not only “Flinders Island” spotted fever // Pathology. – 2005. – Vol. 37(3). – P. 242-245. – DOI: 10.1080/00313020500099247.

22. VilDInS I. M., Old J. M., Deane E. Molecular detection of *Rickettsia*, *Coxiella* and *Rickettsiella* DNA in three native Australian tick species // Experimental and Applied Acarology. – 2009. – Vol. 49(3). – P. 229-242. – DOI: 10.1007/s10493-009-9260-4.

References

1. Parte, A. C., Sardà Carbasse, J., Kolthoff-Meier, J. P., Reimer, L. C., & Göker, M. (2020). List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 70, 5607-5612. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004332>.
2. Güner, E. S., Watanabe, M., Hashimoto, N., et al. (2004). *Borrelia turdi* sp. nov., isolated from the hard tick *Hyalomma aegyptium* in Turkey. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 54(5), 1649-1652. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.03050-0>.
3. Loh, S. M., Gillett, A., Ryan, U., et al. (2017). Molecular characterization of *Candidatus Borrelia tachyglossi* (family Spirochaetaceae) in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 67(4), 1075-1080. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001929>.
4. Loh, S. M., Gofton, A. W., Lo, N., et al. (2016). Novel *Borrelia* species detected in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*, in Australia. Parasites & Vectors, 9, 339. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1627-x>.
5. Panetta, J. L., Šíma, R., Calvani, N. E. D., et al. (2017). Reptile-associated *Borrelia* species in the goanna tick (*Bothriocroton undatum*) from Sydney, Australia. Parasites & Vectors, 10, 616. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2579-5>.
6. Takano, A., Goka, K., Une, Y., et al. (2010). Isolation and characterization of a novel *Borrelia* group of tick-borne borreliae from imported reptiles and their associated ticks. Environmental Microbiology, 12(1), 134-146. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.02054.x>.
7. Adeolu, M., & Gupta, R. S. (2014). A phylogenomic and molecular marker-based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera. Antonie van Leeuwenhoek, 105(6), 1049-1072. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10482-014-0164-x>.
8. Margos, G., Marosevic, D., Cutler, S., et al. (2017). There is inadequate evidence to support the division of the genus *Borrelia*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 67(4), 1081-1084. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001717>.
9. Chekanova, T. A., & Manzeniuk, I. N. (2021). Tick-borne relapsing fever and genosppecies diversity of *Borrelia*: Current status. Epidemiology and Vaccination Prevention, 20(6), 108-116. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-108-116> (In Russian).
10. Ostapchuk, Y. O., Bissenbay, A. O., Kuligin, A. V., et al. (2024). Survey of tick-borne relapsing fever *Borrelia* in the south and southeastern regions of Kazakhstan. Ticks and Tick-borne Diseases, 15(6), 102398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2024.102398>.
11. Binetruy, F., Garnier, S., Boulanger, N., et al. (2020). A novel *Borrelia* species in neotropical passerine-associated ticks. Scientific Reports, 10, 10596. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66828-7>.
12. Dmitrovskiy, A. M., Ospanbekova, N. K., Eralieva, L. T., et al. (2020). *Borrelloses*: Etiology, distribution, pathogenesis, clinical aspects, treatment, epizootiology, epidemiology, prevention, and system of epidemiological surveillance (Methodological recommendations). Almaty, Kazakhstan: National Center for Biotechnology. (In Russian).
13. Hoornstra, D., Stukolova, O. A., Karan, L. S., et al. (2022). Development and validation of a protein array for detection of antibodies against *Borrelia miyamotoi*. Microbiology Spectrum, 10(6), e0203622. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02036-22>.
14. Ostapchuk, E. O., Bissenbay, A. O., Kuligin, A. V., et al. (2024). Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in the Almaty and Zhetyssu regions of Kazakhstan. In Proceedings of the International Conference "Astana Biotech 2024" (p. 162). Astana, Kazakhstan.
15. Dmitrovskiy, A. M., Sharapov, M. B., Zheteeva, E. A., et al. (2008). Application of standard case definitions of especially dangerous infections (Textbook). Shymkent, Kazakhstan. (In Russian).
16. Parte, A. C. (2018). LPSN – List of prokaryotic names with standing in nomenclature (moving to DSMZ). International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 68(12), 3845-3847. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.002786>.
17. Rudenko, N., Golovchenko, M., Grubhoffer, L., & Oliver, J. H. (2016). Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. Ticks and Tick-borne Diseases, 7(2), 171-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.10.012>.

18. Mitjà, O., Marks, M., Konan, D. J. P., Ayelo, G., Gonzalez-Beiras, C., et al. (2015). Global epidemiology of yaws: A systematic review. *The Lancet Global Health*, 3, 324-331. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00011-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00011-X).

19. Yabsley, M. J. (2010). Natural history of *Ehrlichia chaffeensis*: Vertebrate hosts and tick vectors from the United States and evidence for endemic transmission in other countries. *Veterinary Parasitology*, 167, 136-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.09.015>.

20. Unsworth, N. B., Stenos, J., Graves, S., et al. (2007). Flinders Island spotted fever rickettsioses caused by the "marmionii" strain of *Rickettsia honei*. *Emerging Infectious Diseases*, 13(4), 566-573. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1304.050087>.

21. Unsworth, N. B., Stenos, J., McGregor, A. R., Dyer, J. R., & Graves, S. R. (2005). Not only "Flinders Island" spotted fever. *Pathology*, 37(3), 242-245. DOI: <https://doi.org/10.1080/00313020500099247>.

22. VilDIns, I. M., Old, J. M., & Deane, E. (2009). Molecular detection of *Rickettsia*, *Coxiella*, and *Rickettsiella* DNA in three native Australian tick species. *Experimental and Applied Acarology*, 49(3), 229-242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10493-009-9260-4>.

КЕНЕДЕН ЖҮГАТЫН ҚАЙТАЛАМА ҚЫЗБАЛАРДЫҢ СТАНДАРТЫ ЖАҒДАЙ АНЫҚТАМАСЫ МӘСЕЛЕСІ ЖӨНІНДЕ

А. М. Дмитровский^{1,2}, М. С. Сыздыков^{1,2}, А. С. Эділ^{1*}, А. О. Бисенбай²,
А. В. Кулигин², Н. К. Оспанбекова¹, Е. О. Остапчук²

¹ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы

² «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Қазақстан, Алматы

* Корреспондент автор

Аннотация

Kipicne. Кене арқылы таралатын инфекциялар *Borrelia burgdorferi sensu lato* геноидтары тудыратын Лайм боррелиозы және *Borrelia miyamotoi* жататын қайталанатын қызба топтарына жататын боррелияны тудырады.

Жұмыстың мақсаты. Біздің жұмысымыздың мақсаты ұқсас клиникалық көріністері бар инфекциялармен дифференциалды диагностика жүргізу және кене медициналық жүртшылықтың олардың клиникалық көріністері мен зертханалық диагностиканың ерекшеліктерін түсіну үшін кене арқылы қайталанатын қызба жағдайын стандартты анықтауды өзірлеу болды.

Материалдар мен әдістер. Біз әдеби дереккөздер бойынша кене арқылы қайтарылатын қызбаның расталған жағдайларының клиникалық-эпидемиологиялық көріністеріне талдау жасадық, есімдіктерден жиналған 521 кененің полимеразды тізбекті талдауында және шағып алған беттерден және динамикада шағып алған 54 кененің, сондай-ақ иммуночип әдісімен 42 қызбалы науқастың зерттеуін жүргіздік. Полимеразды тізбекті талдау-он болды, сәйкесінше- 27/521 (5,2 %) және кенелердің 1/54 (1,9 %). Пациенттердің 61 үлгісінің 8,2 %-ы (5/61) әртүрлі боррелий антигендеріне антиденелер үшін оң болды.

Нәтижелер. Біз болжамды, ықтимал және расталған жағдай кезеңдерінен тұратын әдеби деректер негізінде өзірленген анықтаманы біз кене арқылы қайтарылатын қызба жағдайларын анықтау үшін қолдандық, бұл жағдайлардың барлығы стандартты анықтамаға сәйкес келеді.

Қорытынды. Осылайша, кене арқылы қайталанатын қызба этиологиясы түсініксіз және кене шағып алған адамдар тобында таралады, дегенмен бұл инфекция ресми тіркеуде жоқ және сәйкесінше эпидемиологиялық қадағалау жоқ. Медицина қызметкерлерінің хабардарлығы мен сақтығын арттыру үшін біз боррелиозды кене арқылы қайтарылатын қызба жағдайының стандартты анықтамасын өзірледік, ол сондай-ақ өзірленген зертханалық диагностика хаттамасы ретінде жүйеге Қазақстан Республикасының өнірлерінде кене инфекцияларын эпидемиологиялық қадағалауды кеңінен енгізу қажет

Түйін сөздер: Боррелия, қайталанатын кене қызбасы, *borrelia burgdorferi*, иксодтар, кенелер, полимеразды тізбекті талдау, *borrelia miyamotoi*, Қазақстан.

ON THE ISSUE OF THE STANDARD DEFINITION OF TICK-BORNE RELAPSING FEVER CASE

A. M. Dmitrovskiy^{1,2}, M. S. Syzdykov^{1,2}, A. S. Adil^{1*}, A. O. Bisenbay²,

A. V. Kuligin², N. K. Ospanbekova¹, Ye. O. Ostapchuk²

¹ NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

² National Center for Biotechnology, Kazakhstan, Almaty

** Корреспондент автор*

Abstract

Introduction. Tick-borne infections caused by *Borrelia* belonging to the Lyme borreliosis groups (*B. burgdorferi sensu lato*) and relapsing fevers, which include *B. miyamotoi*.

Objective. To develop a standard case definition for tick-borne relapsing fever, for differential diagnosis with infections with similar clinical manifestations, and for the general medical community to understand their clinical manifestations and laboratory features.

Materials and methods. We analyzed the clinical and epidemiological manifestations of confirmed cases of tick-borne relapsing fevers according to the literature, conducted a polymerase chain reaction study of 521 ticks collected from vegetation and 54 ticks removed from bitten individuals and the bitten themselves in dynamics, and analyzed 42 febrile patients using the immunochip method. The polymerase chain reaction was positive in 27/521 (5.2 %) and 1/54 (1.9 %) ticks, respectively. Of the 61 patient samples, 8.2 % (5/61) were positive for antibiotics targeting various *Borrelia* antigens.

Results. We used the definitions of suspected, probable, and confirmed cases, developed based on the literature, and identified cases of tick-borne relapsing fever that corresponded to the standard definitions.

Conclusions. Thus, tick-borne relapsing fevers are common among the group of fevers of unknown etiology and among people bitten by ticks, although this infection is not included in official registration and, accordingly, there is no epidemiological surveillance. To increase awareness and alertness among medical professionals, we have developed a standard definition of the case of tick-borne borreliosis relapsing fever, which, along with the developed laboratory diagnostic protocol, needs to be widely implemented in the system of tick-borne infection surveillance in the regions of the Republic of Kazakhstan.

Keywords: *Borrelia*, tick-borne relapsing fever, *Borrelia burgdorferi*, *Ixodes*, ticks, polymerase chain reaction, *Borrelia miyamotoi*, Kazakhstan.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Дмитровский Андрей Михайлович – медицина ғылымдарының докторы, профессор, Қазақстан-Ресей медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының оқытушысы, Қазақстан, Алматы; e-mail: am_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4714-3079.

Сыздықов Марат Сүлейменұлы – медицина ғылымдарының докторы, Қазақстан Республикасы Үлттық Ғылым академиясының академигі, Қазақстан-Ресей медициналық университеті, «Үлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Қазақстан, Алматы; e-mail: marat.syzdykov47@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1438-2145.

Әділ Алибек Сабыржанұлы – PhD докторант, Қазақстан-Ресей медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасы, Қазақстан, Алматы; e-mail: alibekadil@inbox.ru; ORCID: 0009-0004-3694-2259.

Бисенбай Ақерке Оңгарбайқызы – «Үлттық биотехнология орталығы» ЖШС филиалының (Алматы қ.) ғылыми қызметкері, Қазақстан, Алматы; e-mail: akerke.bissenbay@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7109-2534.

Кулигин Артем Вадимович – магистрант, «Үлттық биотехнология орталығы» ЖШС филиалының (Алматы қ.) иммунология және иммунобиотехнология зертханасының лаборанты, Қазақстан, Алматы; e-mail: kuligin.artyoom@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5125-3778.



Оспанбекова Найля Куанышбаевна – медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Қазақстан-Ресей медицина университетінің инфекциялық аурулар кафедрасының менгерушісі, Қазақстан, Алматы; e-mail: ospanbekova@mail.ru; ORCID: 0009-0004-5321-0543.

Остапчук Екатерина Олеговна – PhD, қауымдастырылған профессор, «Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС филиалының (Алматы қ.) иммунология және иммунобиотехнология зертханасының менгерушісі, Қазақстан, Алматы; e-mail: katyostapchuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3771-423X.

ОБ АВТОРАХ

Дмитровский Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, преподаватель кафедры инфекционных болезней Казахстано-Российского медицинского университета, Казахстан, Алматы; e-mail: am_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4714-3079.

Сыздыков Марат Сулейменович – доктор медицинских наук, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, Казахстано-Российский медицинский университет, ТОО «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Алматы; e-mail: marat.syzdykov47@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1438-2145.

Адил Алибек Сабыржанулы – PhD докторант кафедры инфекционных болезней Казахстано-Российского медицинского университета, Казахстан, Алматы; e-mail: alibekadil@inbox.ru; ORCID: 0009-0004-3694-2259.

Бисенбай Ақерке Онғарбайқызы – научный сотрудник отдела Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Алматы; e-mail: akerke.bissenbay@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7109-2534.

Кулигин Артем Вадимович – магистрант, лаборант лаборатории иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Алматы; e-mail: kuligin.artyoom@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5125-3778.

Оспанбекова Найля Куанышбаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахстано-Российского медицинского университета, Казахстан, Алматы; e-mail: ospanbekova@mail.ru; ORCID: 0009-0004-5321-0543.

Остапчук Екатерина Олеговна – PhD, ассоциированный профессор, заведующая лабораторией иммунологии и иммунобиотехнологии Филиала ТОО «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, Алматы; e-mail: katyostapchuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3771-423X.

ABOUT AUTHORS

Dmitrovskiy Andrey Mikhailovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases of the Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: am_dmitr@mail.ru; ORSCID 0000-0003-4714-3079.

Syzdykov Marat Suleimenovich – Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Kazakh-Russian Medical University, National Center of Biotechnology LLP, Almaty, Kazakhstan; e-mail: marat.syzdykov47@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1438-2145.

Adil Alibek Sabyrzhanuly – PhD Doctoral student at the Department of Infectious Diseases of the Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: alibekadil@inbox.ru; ORCID: 0009-0004-3694-2259.

Bissenbay Akerke Ongarbaykyzy – Researcher at the Department of the National Center of Biotechnology, Kazakhstan, Almaty; e-mail: akerke.bissenbay@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7109-2534.

Kuligin Artyom Vadimovich – Master's student, laboratory assistant at the Laboratory of Immunology and Immunobiotechnology of the National Center of Biotechnology, Kazakhstan, Almaty; e-mail: kuligin.artyoom@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5125-3778.

Ospanbekova Nailya Kuanyshbayevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of the Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: ospanbekova@mail.ru; ORCID: 0009-0004-5321-0543.

Ostapchuk Yekaterina Olegovna – PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Immunology and Immunobiotechnology of the National Center of Biotechnology, Kazakhstan, Almaty; e-mail: katyostapchuk@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3771-423X.

Вклад авторов. Дмитровский А.М. концепция и дизайн исследования, научное руководство, методология, критический анализ и утверждение рукописи; Сыздыков М.С. – консультативное научное сопровождение исследования; экспертная оценка результатов с позиции общественного здравоохранения и фундаментальной медицины; участие в формировании выводов и практических рекомендаций; критический пересмотр рукописи; Адил А.С. сбор и анализ данных, подготовка первичного текста, участие в методологии, оформление результатов, ответственность за достоверность данных; Бисенбай А.О. лабораторные исследования, обработка и интерпретация экспериментальных данных, подготовка лабораторных результатов, редактирование рукописи; Кулигин А.В. выполнение лабораторных анализов, техническое сопровождение эксперимента, первичная обработка данных; Оспанбекова Н.К. научное консультирование, формирование концепции, экспертная оценка клинической и эпидемиологической части, редактирование рукописи; Остапчук Е.О. организация лабораторного этапа, методологическое сопровождение иммунологических исследований, интерпретация данных, критическое редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы BR24992881 «Разработка клеточных, геномных и протеомных технологий для диагностики социально-значимых заболеваний в Республике Казахстан», финансируемой Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.

Статья поступила: 6.08. 2025 г.

Принята к публикации: 28.11. 2025 г.