

**В.И. ЗЛОБИН  
Н.В. РУДАКОВ  
И.В. МАЛОВ**

# **КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ**



**НОВОСИБИРСК  
«НАУКА»  
2015**



**Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Иркутский государственный медицинский университет»**

**Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека  
Омский научно-исследовательский институт  
природно-очаговых инфекций**

**V.I. ZLOBIN, N.V. RUDAKOV, I.V. MALOV**

**TICK-BORNE INFECTIONS**



Novosibirsk  
«Nauka»  
2015

**В.И. Злобин, Н.В. Рудаков, И.В. Малов**

**КЛЕЩЕВЫЕ  
ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

---

---



Новосибирск  
«Наука»  
2015

УДК 576.8+579  
ББК 55.1  
368

**Злобин В.И.** Клещевые трансмиссивные инфекции / В.И. Злобин, Н.В. Рудаков, И.В. Малов. – Новосибирск: Наука, 2015. – 224 с.

ISBN 978-5-02-038672-3

Монография посвящена актуальной проблеме изучения инфекций, передающихся человеку через укусы иксодовых клещей. Активные исследования, проводимые во многих странах, выявляют все новые патогены различной природы – вирусы, бактерии, риккетсии, простейшие, проходящие в природе сложный жизненный цикл со сменой членистоногих и позвоночных хозяев. Люди, оказавшиеся в природном или антропоургическом очаге инфекции, рискуют стать объектом нападения инфицированных клещей, что может повлечь развитие тяжелого заболевания с поражением жизненно важных органов и систем организма.

Авторами настоящей книги, отдавшими многие годы исследованиям в этой области, представлены современные данные отечественных и зарубежных исследователей, а также результаты собственных изысканий по этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике и профилактике как широко распространенных и хорошо изученных, так и более редких клещевых инфекций.

Издание предназначено для врачей разных специальностей, ученых, преподавателей, аспирантов, студентов медицинских и биологических специальностей.

Табл. 16. Ил. 61. Библиогр.: 563 назв.

The monograph is dedicated to the urgent issues of infections transmitted to humans by ixodid ticks bites. Active studies conducted in various countries keep revealing new pathogens of different nature – viruses, bacteria, rickettsiae, protozoa making complicated life cycle with the change of arthropod and vertebrate hosts. A human happened to be in natural or zoonotic focus of infection carries the risk of becoming a target object of infected ticks, and that can lead to severe disease with impairment of vital organs and systems of the body.

The authors of the monograph, who devoted many years to the researches in this area, present data of modern national and foreign studies, as well as results of their own scientific work in etiology, epidemiology, clinic, diagnostics and prevention of both widely spread and well-studied and more rare tick-borne infections.

This work can be of interest to physicians of various specialties, to scientists, lecturers, postgraduates, medical and biological students.

Tab. 16. Ill. 61. Bibliogr.: 563.

Рецензент  
академик РАН *И.В. Тарасевич*

Утверждено к печати Ученым советом Омского научно-исследовательского  
института природно-очаговых инфекций

ISBN 978-5-02-038672-3

© В.И. Злобин, Н.В. Рудаков, И.В. Малов, 2015, 2016

© ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», 2015, 2016

© Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, 2015, 2016

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| <b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b> .....   | 7   |
| <b>ЧАСТЬ I. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ</b> .....  | 12  |
| Клещевой энцефалит .....   | 12  |
| Омская геморрагическая лихорадка .....   | 45  |
| Киасанурская лесная болезнь .....  | 55  |
| Конго-крымская геморрагическая лихорадка .....   | 60  |
| <b>РЕДКИЕ И МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ</b> ....  | 72  |
| Шотландский энцефаломиелит овец (Louping ill) .....  | 72  |
| Энцефалит Повассан .....   | 73  |
| Геморрагическая лихорадка Алхурма .....  | 73  |
| Лихорадка Карши .....  | 74  |
| Лихорадка Кемерово .....   | 74  |
| Колорадская клещевая лихорадка (ККЛ) .....   | 75  |
| Лихорадка Иссык-Куль .....   | 76  |
| <b>ЧАСТЬ II. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ</b> .....  | 78  |
| Туляремия .....  | 78  |
| Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) .....  | 88  |
| Бартонеллезы .....   | 102 |
| Лихорадка Ку .....   | 107 |
| <b>РИККЕТСИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ</b> .....   | 114 |
| Общая характеристика .....   | 114 |
| Риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки .....  | 127 |
| Клещевой риккетсиоз (сибирский клещевой тиф) .....   | 131 |
| Марсельская (средиземноморская) лихорадка .....  | 140 |
| Пятнистая лихорадка Скалистых гор (ПЛСГ) .....   | 144 |
| Везикулезный (осповидный) риккетсиоз .....   | 147 |
| Астраханская пятнистая лихорадка .....   | 150 |
| Африканская клещевая лихорадка .....   | 151 |
| Квинслендский клещевой тиф .....   | 151 |
| Пятнистая лихорадка острова Флиндерс .....   | 151 |
| Клещевой риккетсиоз, вызываемый <i>R. heilongjiangensis</i> (дальневосто-<br>точная пятнистая лихорадка) ..... | 152 |

|  |            |
|--|------------|
| Японская пятнистая лихорадка .....                                   | 153        |
| Лихорадка, вызываемая <i>R. helvetica</i> («Aneruptive fever») ..... | 154        |
| Риккетсиоз, вызываемый <i>R. aeschlimannii</i> .....                 | 154        |
| Риккетсиоз, вызываемый <i>R. felis</i> (Cat Flea Rickettsosis) ..... | 155        |
| Синдром TIBOLA (Debonel) .....                                       | 155        |
| Израильская пятнистая лихорадка .....                                | 156        |
| Лимфаденит-ассоциированный риккетсиоз .....                          | 156        |
| Новые риккетсиозы .....  | 157        |
| Лихорадка цуцугамуши .....   | 158        |
| Анаплазмозы и эрлихиозы .....  | 160        |
| Моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) .....                           | 171        |
| Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) .....                      | 177        |
| <b>ЧАСТЬ III. ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ .....</b>                         | <b>183</b> |
| Бабезиозы .....  | 183        |
| <b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....</b>                                | <b>189</b> |



---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

---

Инфекции, переносимые клещами (клещевые трансмиссивные инфекции), широко распространены в мире и связаны с поражением жизненно важных систем организма, что ведет к длительной потере трудоспособности, тяжелым остаточным явлениям и, нередко, к фатальным исходам. Еще в 1970–1980-х годах внимание ученых, работников санитарно-эпидемиологической службы и здравоохранения России было приковано в основном к проблеме клещевого энцефалита, а в восточных районах страны – также к клещевому риккетсиозу (клещевому сыпному тифу). После укусов клещей у части пострадавших фиксировались случаи заболеваний, не укладывающихся в классическую клиническую картину клещевого энцефалита и не вызывающих иммунного ответа в виде образования специфических антител к вирусу – возбудителю этой болезни. В связи с этим имели место такие странные диагнозы, как «серонегативный клещевой энцефалит», «реакция на укус клеща» и т.п. Только в 1990-х годах стало окончательно ясно, что одни и те же виды иксодовых клещей не только сохраняют и передают млекопитающим в природных очагах вирус клещевого энцефалита, но и являются хозяевами и переносчиками боррелий нескольких геновидов, вызывающих у человека клещевые боррелиозы. Сегодня список возбудителей клещевых инфекций, встречающихся в нашей стране, пополнился эрлихиями, анаплазмами, бартонеллами, бабезиями. В южных областях европейской части Российской Федерации активизировались очаги тяжелой вирусной инфекции – крымской-конго геморрагической лихорадки.

Возбудителями клещевых трансмиссивных инфекций могут быть микроорганизмы различной природы, относящиеся к бактериям, включая риккетсии, вирусам, а также – простейшим. Патогены циркулируют в природных очагах, передаваясь главным образом с помощью трансмиссивного механизма из организмов различных видов иксодовых клещей в организмы теплокровных животных и обратно. При этом популяции микроорганизмов претерпевают существенные изменения, связанные с различиями действующих на них селективных факторов. Питаясь на животных, в крови которых содержатся возбудители инфекций, облигатные гематофаги – иксодовые клещи – становятся их хранителями и переносчиками.

Информация о распространении на территории России клещевых инфекций постоянно пополняется. В нашей стране чаще всего эти инфекции связаны с родами клещей *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Amblyomma*. В ходе жизненного цикла клещи претерпевают несколько стадий метаморфоза – от яйца к личинке, нимфе и половозрелой особи (имаго), при этом патогены, попавшие в яйца, сохраняются в организме клещей

в процессе линек и перехода в следующие стадии. Показана возможность передачи инфекции от одной особи клеща к другой половым путем и при совместном питании на теплокровном животном. Все это определяет роль в процессе распространения инфекций иксодовых клещей как природного резервуара микроорганизмов различной природы, известное науке число которых стремительно растет. Широкое применение методов молекулярной биологии для детекции бактерий, риккетсий, вирусов позволяет получать все новые данные о контаминации клещей геновидами (геновариантами) различных микробов, вместе с тем их патогенность для человека нуждается в дополнительных исследованиях.

Природные очаги клещевых инфекций привязаны к определенным ландшафтам и характеризуются сложной биоценотической структурой компонентов паразитарной системы (хозяев, переносчиков, циркулирующих штаммов возбудителей), вступающих во взаимоотношения, обеспечивающие существование и длительное поддержание этой системы.

«Природный очаг – наименьшая территория одного или нескольких ландшафтов, где в современных геобиоценозах циркуляция возбудителя осуществляется без заноса его извне неопределенно долгий срок (много следующих друг за другом эпизоотических циклов). Природный очаг – явление индивидуальное. Его границы могут быть определены на местности и очерчены на карте» (В.В. Кучерук, Б. Росицкий, 1984). В отличие от природного очага «антропургический очаг – это природный очаг, возникший в результате преобразования природной среды человеком или существующий в преобразованной среде». Пространство (часть земной поверхности), занятое природными и антропургическими очагами, представляет собой ареал возбудителя данной природно-очаговой (в нашем случае – клещевой) инфекции.

Антропогенная трансформация природной среды, происходящая в современную эпоху в глобальном масштабе, привела к широкому распространению антропургических очагов, их приближенности к населенным местам, вследствие чего именно в очагах такого типа чаще всего происходит заражение людей. Человек, попадая на территорию природного или антропургического очага, становится случайной жертвой нападения инфицированного клеща и тупиком в смысле дальнейшего распространения инфекции. Инфицирование человека чаще происходит при присасывании клеща к тому или иному участку тела, однако при некоторых инфекциях большое эпидемическое значение имеет заражение при раздавливании членистоногого переносчика (конго-крымская геморрагическая лихорадка), иногда – при употреблении сырого козьего молока (клещевой энцефалит). В последнем случае возможны групповые заболевания.

Клинические проявления клещевых трансмиссивных инфекций могут носить крайне тяжелый характер. Вирус клещевого энцефалита, попадая в организм человека при укусе клеща или реже – при употреблении инфицирован-

ного сырого молока коз, проникает в центральную нервную систему, вызывает процесс воспаления, гибель нейронов, сопровождающихся развитием парезов, параличей и других осложнений, приводящих к инвалидизации больных, а в ряде случаев – к летальному исходу. Огромную опасность для пациента представляет вероятность перехода инфекции в хроническую форму. Вирус конго-крымской геморрагической лихорадки вызывает массивные кровоизлияния во многие органы и ткани организма человека, что приводит к высокому уровню летальности. Инфекция высоко контагиозна, вирус передается при контакте с инфицированной кровью больного, что является причиной частого заражения медицинского персонала. Боррелии, вызывающие у человека иксодовые клещевые боррелиозы, поражают центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, суставы, кожу. При отсутствии своевременного лечения клещевые боррелиозы принимают затяжное течение, переходя в хроническую форму и вызывая стойкую утрату здоровья. Моноцитарный эрлихиоз человека и гранулоцитарный анаплазмоз человека, обнаруженные в некоторых регионах России в последние годы, пока мало изучены.

Еще большую проблему представляют так называемые микст-инфекции, возникающие как следствие способности иксодовых клещей передавать одновременно два и более различных патогена. По данным некоторых авторов, микст-инфекции составляют до половины всех клещевых инфекций и характеризуются более тяжелым клиническим течением по сравнению с моноинфекциями.

Лечение вирусных трансмиссивных клещевых инфекций представляет значительные трудности, свойственные лечению всех вирусных заболеваний. Использование препаратов специфических антител при некоторых из них вызывает серьезные дискуссии и рядом врачей полностью отрицается. Вместе с тем огромный отечественный опыт лечения клещевого энцефалита достаточно убедительно показывает эффективность и безопасность иммунотерапии, применение которой в ряде случаев позволяет предотвратить утяжеление клиники заболевания. Бактериальные, в том числе риккетсиозные инфекции, в случае раннего назначения антибиотиков в большинстве случаев успешно излечиваются.

Лабораторная диагностика заболеваний, переносимых клещами, претерпела существенную трансформацию в последние 15–20 лет в связи с развитием молекулярных методов и появлением новых поколений серологических тестов. Выделение культуры возбудителя, что во многих случаях остается актуальным, все больше уступает место детекции его генетического материала с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), молекулярной гибридизации, секвенирования генома или его фрагментов. Среди методов, используемых для выявления антигенов возбудителей и специфических антител, ведущее место занял иммуноферментный анализ (ИФА), в ряде случаев необходимо использовать реакцию нейтрализации, метод флюоресцирующих антител.

Профилактика клещевых инфекций направлена в первую очередь на пресечение возможных контактов человека с клещами. Проведение акарицидных мероприятий в местах обитания клещей, посещаемых населением, пропаганда средств индивидуальной защиты от нападения членистоногих и правил поведения в очагах инфекции призваны защитить людей от любых инфекций, передаваемых через укусы клещей. Вместе с тем опыт показал, что одна только неспецифическая профилактика не способна радикально повлиять на снижение заболеваемости. Значительно больший эффект дает сочетание неспецифической профилактики и вакцинации угрожаемых контингентов населения, а в некоторых случаях – массовая вакцинация. Однако на сегодняшний день эффективные вакцины разработаны лишь для профилактики клещевого энцефалита и конго-крымской геморрагической лихорадки, при этом в большинстве эндемичных стран отсутствует их массовое применение.

В России широко распространены (от острова Сахалин до Калининградской области) природные и антропоургические очаги клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. В большинстве случаев эти очаги являются сочетанными в отношении обеих этих инфекций. Показано, что одна и та же особь клеща может содержать и инфицировать человека обоими патогенами, вызывая микст-инфекцию. Значительные территории Сибири и Дальнего Востока эндемичны по клещевому риккетсиозу (сибирскому клещевому тифу), заболеваемость которым достигает высоких цифр и имеет тенденцию к росту. Возбудителем инфекции является *Rickettsia sibirica*. В то же время в последние годы на территории России обнаружены и другие виды патогенных риккетсий, входящие в группу клещевых пятнистых лихорадок: *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. slovaca*, *R. aeschlimannii*, *R. raoultii*, *R. tarasevichiae*. В ряде районов страны выявляются случаи заболеваний моноцитарным эрлихиозом человека и гранулоцитарным анаплазмозом человека, однако их официальная регистрация в России введена лишь с 2013 г. Возбудители этих клещевых инфекций – *Ehrlichia muris* и *Anaplasma phagocytophilum* – относятся к порядку Rickettsiales, участвуют в формировании сочетанных очагов и могут в разных комбинациях с вирусами и боррелиями вызывать микст-инфекции.

В нескольких регионах Западной Сибири регистрируются случаи заболевания омской геморрагической лихорадкой. Одноименный вирус входит, наряду с вирусом клещевого энцефалита, в группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами. В последние годы в связи с антропогенной трансформацией ландшафтов заражению подвергаются в основном охотники и лица, занятые обработкой шкур ондатр, прокармливающих клещей рода *Dermacentor* – хозяев и переносчиков вируса омской геморрагической лихорадки. В Приморском крае в 1980-х годах был идентифицирован вирус Повассан, также входящий в группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами, и вызывающий у человека энцефалит. Заболеваемость данной инфекцией в настоящее время не выявляется.

Конго-крымская геморрагическая лихорадка – инфекция, переносимая клещами *Hyalomma marginatum* на юге России (Калмыкия, Астраханская область, Ставропольский край, Волгоградская область). Вирус, относящийся к семейству Bunyaviridae, вызывает тяжелое заболевание, чаще всего у животноводов.

Клещевые трансмиссивные инфекции наносят большой ущерб здоровью граждан и экономике страны, некоторые из них имеют тенденцию к активному географическому распространению и росту заболеваемости. Это является причиной неослабевающего внимания к данной проблеме органов здравоохранения, научного сообщества и населения. Изучение свойств возбудителей и особенностей вызываемой ими патологии, разработка эффективных стратегий диагностики, лечения и профилактики клещевых инфекций – актуальные задачи медицинской науки. Публикацией настоящей монографии авторы надеются внести посильный вклад в их решение.

# ЧАСТЬ I

---

---

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

### КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Клещевой энцефалит – природно-очаговое инфекционное заболевание с поражением центральной нервной системы, вызываемое одноименным вирусом, переносимым несколькими видами иксодовых клещей, и распространенное в умеренном климатическом поясе Евразии в лесных и лесостепных ландшафтах.

**История открытия.** В начале 1930-х годов на российском Дальнем Востоке среди населения и военнослужащих стали регистрироваться тяжелые заболевания с поражением центральной нервной системы, развитием парезов, параличей и высокой летальностью. В 1935 г. местный невропатолог А.Г. Панов предположил, что заболевание является уже открытым к этому времени японским энцефалитом, возбудитель которого – вирус японского энцефалита передается человеку через укусы комаров. Усилия дальневосточных специалистов, направленные на выделение этиологического фактора, не увенчались успехом. В связи со сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в войсках, командующий Особой дальневосточной армией маршал В.К. Блюхер обратился за помощью в Главное санитарное управление Красной Армии, затем нарком обороны маршал К.Е. Ворошилов – в Наркомат здравоохранения. Для изучения нового опасного заболевания Наркомздравом СССР в 1937 г. была начата подготовка экспедиции, возглавить которую поручили заведующему первой в стране медицинской вирусологической лабораторией профессору Льву Александровичу Зильберу [32]. К этому времени доминировала точка зрения, что болезнь является летним вирусным энцефалитом (японским энцефалитом), и экспедиции предстояло подтвердить этот факт. Л.А. Зильбер (рис. 1), не будучи убежден в этом, поставил задачу исследовать различные версии, в том числе требовалось определить является ли данное заболевание вирусным энцефалитом другой этиологии либо это вообще не вирусная инфекция. Он собрал коллектив специалистов разного профиля – вирусологов, эпидемиологов, зоологов, паразитологов, патологов, клиницистов, причем все они были молодыми людьми, как правило, не старше 30 лет. Как считал Л.А. Зильбер, это обстоятельство гарантировало их непредвзятость в подходе к обсуждаемому вопросу. Экспедиция прибыла в Хабаровск 15 мая 1937 г. и разделилась на два отряда: северный (во главе с Е.Н. Левкович), который обосновался в пос. Обор Хабаровского края на базе местного леспромхоза, и южный (начальник – А.Д. Шеболдаева) – в г. Владивостоке на базе инфекционной больницы.





Рис. 1. Профессор Л.А. Зильбер.

В тяжелых условиях заболоченной дальневосточной тайги, в бараках и вагончиках Обора были развернуты лаборатории и больница, которая принимала пациентов и осуществляла их обследование и лечение. За три месяца специалистам экспедиции удалось установить, что заболевание имеет вирусную природу и вызывается ранее неизвестным науке вирусом, который был назван вирусом весенне-летнего клещевого энцефалита (позже – вирусом клещевого энцефалита). Вирусологами Е.Н. Левкович и М.П. Чумаковым в северном отряде и В.Д. Соловьевым и А.К. Шубладзе – в южном было изолировано 29 штаммов нового вируса. Уже в первые дни работы экспедиции Л.А. Зильбер высказал гипотезу (которая вскоре блестяще была подтверждена) о том, что переносчиками инфекции являются

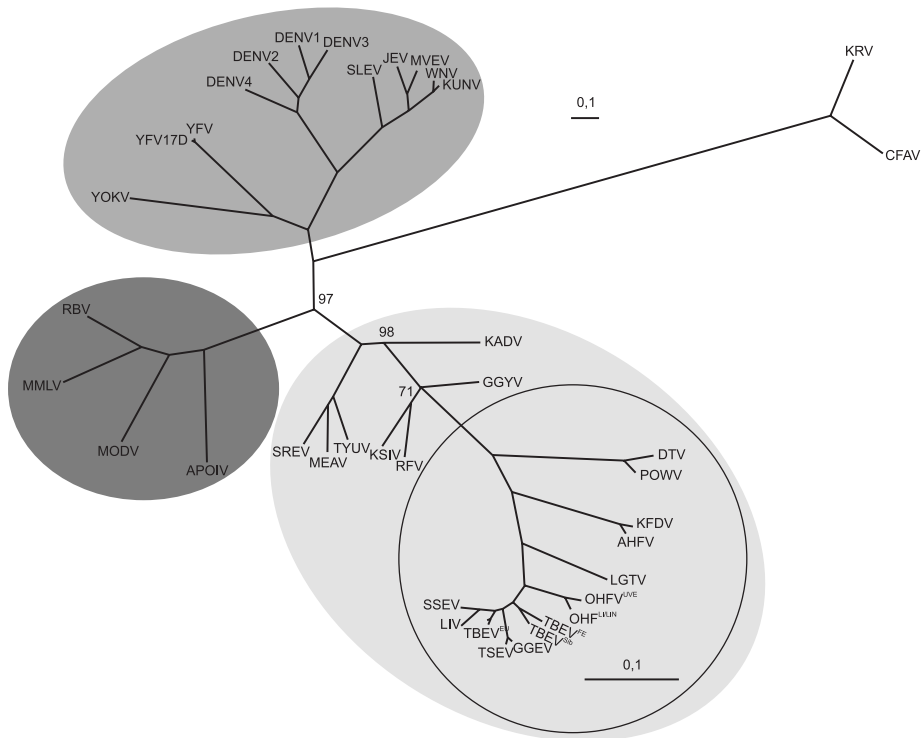
иксодовые клещи. Были изучены основные черты эпидемиологии, клиники, патоморфологии заболевания. Врач-невропатолог А.Н. Шаповал впервые успешно применил серотерапию для лечения больных с помощью сыворотки, полученной от реконвалесцента.

Замечательные достижения экспедиции были омрачены трагическими событиями: тяжело заболели и стали инвалидами, заразившись вирусом клещевого энцефалита, М.П. Чумаков, В.Д. Соловьев, Е.В. Гневышева. После успешного доклада в Наркомздраве и публикации в газете «Правда» статьи о сделанном открытии профессор Л.А. Зильбер и его ближайшие сотрудники А.Д. Шеболдаева и Т.М. Сафонова по клеветническому доносу были арестованы органами НКВД и осуждены как враги народа. В ходе дальнейших экспедиций 1938 и 1939 гг. и работы над первой вакциной против клещевого энцефалита погибли, заразившись вирусом, научный сотрудник Н.В. Каган, лаборант Н.Я. Уткина и паразитолог Б.И. Померанцев. Л.А. Зильбер был освобожден в 1939 г., однако вскоре снова арестован и провел в лагерях в общей сложности 7 лет, а его сотрудники А.Д. Шеболдаева и Т.М. Сафонова – по 10 лет. В дальнейшем они были полностью реабилитированы. Профессор Л.А. Зильбер стал академиком АМН СССР, лауреатом Сталинской премии, разработал выдающуюся вирусно-генетическую теорию рака. Академиками АМН СССР стали участники экспедиций 1937–1939 гг. М.П. Чумаков, А.А. Смородинцев,

В.Д. Соловьев, членом-корреспондентом АМН СССР – А.К. Шубладзе. Все они, а также профессора Е.Н. Левкович, А.Н. Шаповал, А.Г. Панов создали известные в стране и за рубежом научные школы.

Значение открытия вируса клещевого энцефалита выходит за пределы установления этиологии конкретного заболевания. Фактически это замечательное научное достижение дало мощный толчок развитию отечественной вирусологии, которая в то время только формировалась как самостоятельная наука. Материалы экспедиций легли в основу разработанного академиком Е.Н. Павловским учения о природной очаговости болезней. Драматическая эпопея 1937–1939 гг. является примером жертвенности и героического служения науке во имя благородной цели – избавления человечества от смертельных болезней.

**Этиология. Вирус клещевого энцефалита** (англ. Tick-borne encephalitis virus, TBEV) является членом семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*, входит в группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами и включает три подтипа – европейский, дальневосточный и сибирский [532]. В составе этой группы находится ряд других вирусов, таких как вирус омской геморрагической лихорадки, Лангат, вирусы киасанурской лесной болезни, Повассан,



**Рис. 2.** Филогенетическая схема семейства *Flaviviridae* [355]. Окружностью в нижней части рисунка обведен кластер вирусов млекопитающих, переносимых клещами (комплекс клещевого энцефалита).



Алкхурна и др. (рис. 2). Эти вирусы имеют близкое генетическое родство с вирусом клещевого энцефалита, но распространены в разных географических районах, экологически связаны с разными видами клещей и их прокормителями, обладают различным патогенным потенциалом для человека и животных.

Вирион вируса клещевого энцефалита имеет сферическую форму, кубический тип симметрии, является сложным вирусом, т.е. обладает липопротеиновой суперкапсидной оболочкой. Размер вириона – около 40 нм (рис. 3, 4). Вирус стабилен при рН 8,0, чувствителен к органическим растворителям и детергентам, инактивируется при температуре 40 °С.

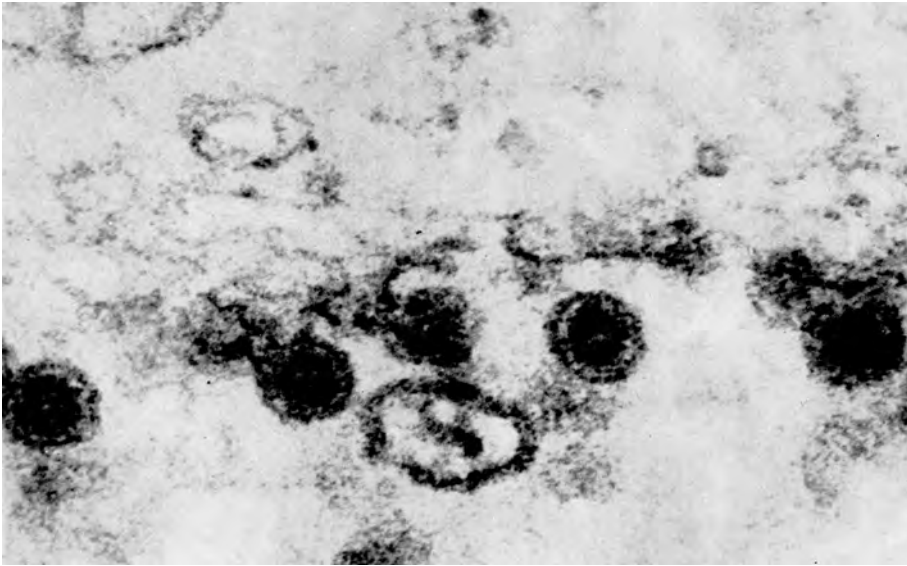


Рис. 3. Электронно-микроскопическая фотография вируса КЭ. Ув. 32 000 [2].

Геном представлен линейной одноцепочечной РНК положительной полярности, размер которой составляет примерно 11 тыс. п.о. В составе генома десять генов, три из которых кодируют структурные вирусные белки Е, М и С, входящие в состав вириона, а остальные семь – неструктурные белки NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5, синтезирующиеся в зараженной клетке и необходимые для осуществления процесса репликации вируса. Кроме того, со стороны 5'- и 3'-концов имеются нетранслируемые области. Репликация вируса происходит в цитоплазме клетки. Геномная РНК выполняет функции матрицы для синтеза дочерних молекул РНК, а также информационной РНК для синтеза клеточных белков. Геном вируса транслируется с образованием полипротеина, который затем с помощью клеточных протеаз расщепляется на вирусные белки. Среди них имеется РНК-зависимая РНК-полимераза, осуществляющая синтез минус-цепочки РНК на матрице геномной РНК, служащей в свою очередь матрицей для образования дочерних «плюс»-мо-

лекул вирусной РНК. Сборка нуклеокапсидов происходит в цитоплазме, а окончательное формирование новых вирионов – в ходе почкования вируса через клеточные мембраны, в которые встроены белки оболочки вируса. Завершение цикла репродукции вируса клещевого энцефалита в конечном счете приводит к лизису клетки.

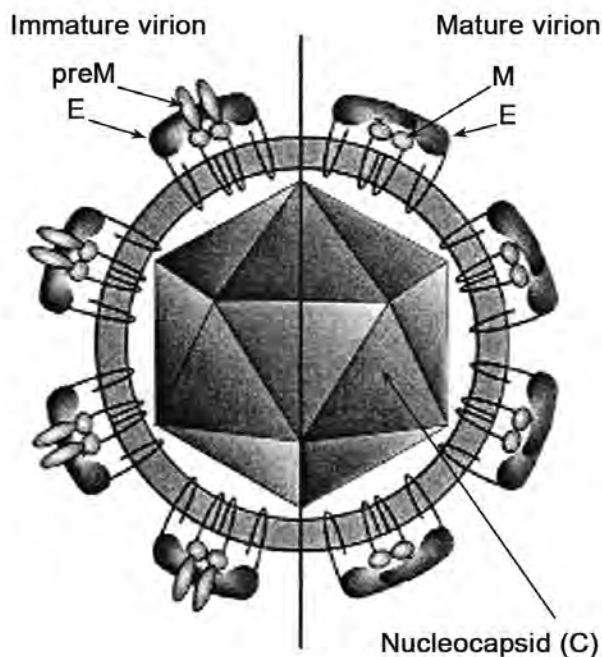


Рис. 4. Схематическое изображение вириона флавивируса [367]. Слева – незрелый вирион, справа – зрелый.

Гликопротеин Е является белком оболочки, экспонирован на поверхности вириона и выполняет важные функции. Он взаимодействует с вирусспецифическим клеточным рецептором, определяет антигенные и патогенные свойства вируса, вступает в реакцию нейтрализации со специфическими антителами и в другие серологические реакции. В составе белка Е имеются группо-, тип- и подтипоспецифические антигенные детерминанты, что позволяет идентифицировать вирус и проводить дифференциацию штаммов, используя специальные тесты (кинетическая РТГА, РДПА с перекрестно адсорбированными штаммоспецифическими сыворотками). Для тонкой антигенной дифференциации штаммов может быть также использован так называемый растворимый антиген, представляющий собой неструктурный белок NS1, выделяющийся в поддерживающую среду в результате деструкции клеточных культур, инфицированных вирусом. Белок М (мембранный) формируется в результате созревания вириона и превращения белка preM,

также он входит в состав суперкапсидной оболочки. Капсидный белок С ассоциирован с молекулой РНК, вместе они образуют нуклеокапсид, занимающий место в центральной части вириона.

Вирус клещевого энцефалита распространен в более чем 30 странах Европы и Азии, главным образом в умеренной климатической зоне. Ареал вируса в основном совпадает с ареалом клеща *Ixodes persulcatus* в Азии, клеща *Ixodes ricinus* на значительной части Восточной, Центральной и Северной Европы, а также обнаруживается в районах обитания некоторых других видов иксодовых клещей. В лесных и лесостепных ландшафтах вирус циркулирует в составе трехчленной паразитарной системы «возбудитель – клещ – позвоночное животное», формирующей природные очаги, мозаично расположенные на той или иной территории. Изучая антигенные свойства штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных в Европе и на Дальнем Востоке, с помощью кинетической РТГА, Д.Х. Кларк первоначально пришла к выводу о том, что штаммы различаются на уровне видов, но затем понизила степень их различий до подтипового [88, 296]. В.И. Вотяков с соавт. [33] отстаивали позицию видовой самостоятельности возбудителей дальневосточного и западного клещевых энцефалитов на основании их антигенных различий, клинических и патоморфологических особенностей вызываемых ими заболеваний у экспериментальных животных и человека, географического разобщения. М.П. Чумаков с соавт. [218], напротив, эти различия рассматривали как внутривидовые и предложили в основу классификации положить экологический принцип, выделив «персулькатусный» и «рицинусный» антигенные варианты вируса клещевого энцефалита, присовокупив к ним в последующем сибирский (восточно-сибирский) вариант, представленный штаммом *Айна/1448*, и штамм *Вергина*, выделенный в Греции. Что касается свойств штамма *Айна/1448*, они были изучены подробно В.В. Погодиной с соавт. [151, 153], в результате чего выяснилось, что Айнаподобные штаммы широко циркулируют в Восточной и Западной Сибири, обладают своеобразной антигенной характеристикой, отличаются от дальневосточных штаммов по уровню патогенности для лабораторных животных и имеют повышенную способность к хронизации процесса. По поводу штамма *Вергина*, по-видимому, следует принять, что он относится к вирусу греческого энцефалита коз. Нами [54, 60] на основании опытов с штаммоспецифическими сыворотками, истощенными гетерологичными антигенами, а также при использовании «растворимых антигенов» был выявлен еще один антигенный вариант вируса клещевого энцефалита, получивший название «урало-сибирский» с прототипным штаммом *Лесонарк-11*, выделенным на территории новосибирского Академгородка.

Расшифровка полных нуклеотидных последовательностей геномов дальневосточного (*Софьин*) и европейского (*Neudoerfl*) штаммов, осуществленная А.Г. Плетневым с соавт. [149, 455, 456] и С.W. Mandl с соавт. [416, 417], открыла

новую страницу в исследованиях, посвященных внутривидовой классификации вируса клещевого энцефалита. Благодаря данным, полученным этими авторами, а также П.Ф. Сафроновым с соавт. [181], секвенировавшими другой дальневосточный штамм 205, было убедительно показано, что генетические различия между западным и восточным вариантами вируса весьма значительны и составляют 16,8–16,9 % нуклеотидных замен (6,9–7,2 % аминокислотных), а между двумя восточными – в 3–4 раза меньше (4,6 % нуклеотидных и 1,8 % аминокислотных замен). Проведенное нами [58, 59, 63] секвенирование участка гена E длиной 160 нуклеотидов сначала 8, а затем 29 штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных в различных участках ареала, показало, что они могут быть разделены на три основных генотипа: генотип 1 (дальневосточный), 2 (западный) и 3 (урало-сибирский). Кроме того, обнаружено два различающихся между собой и не вошедших в состав основных генотипов штамма – 178/79 и 886/84, которые оценены как вероятные представители генотипов 4 и 5. Различия нуклеотидных последовательностей отдельных штаммов, относящихся к разным генотипам, достигали 23 % при сопоставлении фрагмента гена E [55]. В дальнейшем рядом авторов предпринимались попытки на основании молекулярных данных по-новому классифицировать как вирусы млекопитающих, переносимые клещами (комплекс клещевого энцефалита), так и собственно вирус клещевого энцефалита.

Согласно анализу М. Ecker [321], вирус клещевого энцефалита включает три подтипа – европейский, дальневосточный и сибирский, что соответствует представлениям о трех основных генотипах, циркулирующих на территории России и всего ареала. Однако G. Grard [355] по-другому интерпретировала данные о генетических взаимоотношениях вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Согласно предложенной ею классификации, один вид вируса, называемый вирусом клещевого энцефалита, включает четыре различных типа: 1) вирус шотландского энцефаломиелита овец с испанским, британским и ирландским подтипами; 2) западный вирус клещевого энцефалита; 3) восточный вирус клещевого энцефалита с дальневосточным и сибирским подтипами и 4) турецкий вирус энцефалита овец с подтипом – вирусом греческого энцефалита коз.

Недавно опубликованы статьи Т.В. Деминой с соавт. [49, 308], И.В. Козловой с соавт. [91], в которых описана целая группа штаммов, обладающих генетическим сходством со штаммом 886/84, претендующая на статус самостоятельного генотипа. Вероятно, вопросы внутривидовой классификации вируса клещевого энцефалита, как и вирусов его комплекса, будут еще обсуждаться по мере появления новых данных.

**Молекулярная эпидемиология.** Исследования молекулярной эпидемиологии вируса клещевого энцефалита стали возможны после публикации полных нуклеотидных последовательностей дальневосточного (*Софьин*) и европейского (*Neudoerfl*) штаммов [149, 416, 417, 455, 456].

В ряде работ показано, что дальневосточный подтип (генотип 1) распространен преимущественно в регионах российского Дальнего Востока, в Японии и Китае, но в небольшой пропорции встречается и в европейской части России [3, 57, 106, 351, 361, 408]; европейский (генотип 2) – в странах зарубежной Европы, в европейской части России, реже за Уралом и крайне редко на Дальнем Востоке [3, 57, 361, 382, 394, 410], сибирский подтип широко распространен на территории Европейской и Азиатской России, меньше – в зарубежных европейских странах [3, 350, 381, 410]. Ниже (рис. 5) представлены суммарные данные по генотипированию вируса клещевого энцефалита, полученные Т.В. Деминой [49] при использовании метода молекулярной гибридизации с панелью из 40 генотипспецифических зондов и секвенирования фрагментов геномов различных географических изолятов.

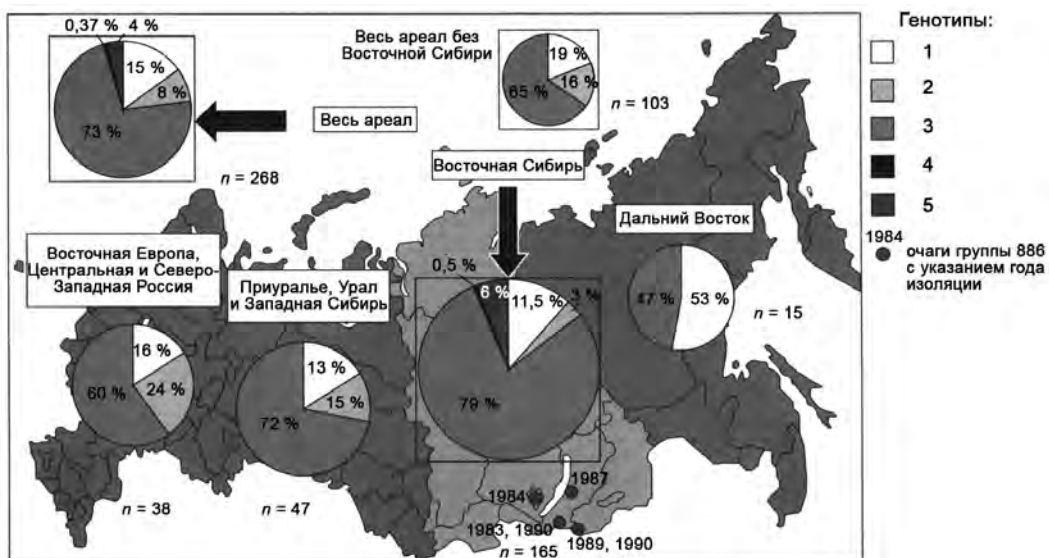


Рис. 5. Распространение генотипов вируса клещевого энцефалита на территории Российской Федерации [47].

Обращает на себя внимание доминирование генотипа 3 на территории Российской Федерации. Штаммы «группы 886» (или генотипа 5, как предлагают авторы) найдены на юге Восточной Сибири [91] и в Монголии [207]. Необычные данные были получены в Новосибирской области [530] при обследовании материалов от больных, погибших при явлениях геморрагической лихорадки: секвенирование показало принадлежность изолятов к вирусу клещевого энцефалита, дальневосточному субтипу, однако с наличием ряда оригинальных аминокислотных замен. Эти же авторы [531] исследовали штамм *Глубинное*, выделенный в 2004 г. из мозга умершего в Приморском крае пациента, и показали его необычную генетическую структуру, отличную



от прототипного дальневосточного штамма *Софьин* и японских штаммов группы *Oshima*. Еще один обособленный клайд в составе дальневосточного субтипа составили китайские штаммы *Senzhang* и *MGJ-01* [408]. С.И. Беликов с соавт. [14] предприняли определение полной нуклеотидной последовательности большой группы штаммов дальневосточного субтипа, выделенных от пациентов с клинически выраженным клещевым энцефалитом и лиц с инаппарантной формой инфекции. Было показано, что в геномах штаммов, полученных от этих двух групп, определяются мутации, ведущие к заменам 17 аминокислотных остатков, дифференцирующих штаммы по признаку патогенности. Сочетание определенных замен белков С и NS3 у «инаппарантных штаммов» может приводить к образованию дефектных неинфекционных частиц. Г.Н. Леоновой с соавт. [107] было установлено, что штаммы дальневосточного субтипа, вызывавшие манифестные формы инфекции, по сравнению с инаппарантными, обладали выраженной нейроинвазивностью, быстрее проникали через гематоэнцефалический барьер и вызывали быструю потерю веса белых мышей с последующей их гибелью. В.В. Погодина с соавт. [150] в ходе изучения генетической структуры штаммов, относящихся к сибирскому подтипу, выяснили, что большая часть их разделяется на два кластера: штаммы, подобные сибирскому изоляту «Васильченко» и европейскому – «Заусаев». I. Golovljova с соавт. [350] выделяют «балтийскую» ветвь сибирского подтипа вируса КЭ. Характеризуя имеющиеся данные, В.Б. Локтев [116] отмечает существенно более значительное генетическое разнообразие вируса КЭ, чем это представлялось ранее, и предполагает открытие новых генетических вариантов по мере появления информации о характеристике региональных штаммов, циркулирующих в малоизученных участках ареала в Китае или Средней Азии.

Весьма интересны и практически важны результаты исследований, посвященных эволюции флавивирусов и, в частности, вируса КЭ на основе анализа нуклеотидных последовательностей их геномов, скорости накопления синонимических замен, соотношения синонимических и несинонимических замен. При этом выявляют возраст вирусов, скорость эволюции, время дивергенции генотипов и близкородственных видов, векторы географического распространения вирусов. Скорость эволюции вируса КЭ с помощью таких подходов оценивается для дальневосточного субтипа как  $1,62 \cdot 10^{-4}$  замен/сайт/год [522] –  $2,9 \cdot 10^{-4}$  [362] и как  $(1,56 \pm 0,29) \cdot 10^{-4}$  – для сибирского субтипа. Согласно проведенным расчетам, расхождение дальневосточного и сибирского генотипов произошло около 1700–2100 лет назад [362].

P.V. Zanotto с соавт. [563], а также D. Hayasaka [361] предложили концепцию клонального распространения вируса КЭ из района Дальнего Востока в западном направлении по территории Северной Евразии вплоть до Западной Европы. Руководствуясь этим принципом, С.Ю. Ковалев с соавт. [89] показали продвижение сибирского субтипа вируса КЭ из Сибири на Средний Урал (где

он абсолютно доминирует), которое они связывают с хозяйственной деятельностью человека при освоении восточных районов страны (XVI–XVIII вв.). По данным этих исследователей, лишь потом штаммы этого субтипа появились в европейской части России, а затем – в Прибалтике.

Однако существует иной взгляд на ход эволюции и географического распространения вируса КЭ, который нам представляется более вероятным. В работе D.M. Heinze с соавт. [367] постулируется, что предок вируса КЭ переместился из Африки на территорию современной Сибири приблизительно 3 тыс. лет тому назад, откуда вирус КЭ распространялся как в западном, так и в восточном направлениях. Европейской части России вирус достиг около 2500 лет назад. Авторы подчеркивают роль естественных природных факторов в географическом распространении вируса КЭ. Расчеты Ю.П. Джигоева с соавт. [320] также показывают, что центром распространения вируса КЭ является юг Сибири, где возраст вирусной популяции много выше (более 3 тыс. лет) по сравнению с крайними восточными и западными районами ареала. Данные, полученные на основании анализа межпопуляционного разнообразия (уровня потока генов) и внутривидового разнообразия, оцениваемого по доле мутационных замен, указывают на возможность существования вторичных центров распространения вируса, в которые он был «заброшен» (возможно, перелетными птицами) из первичного центра и откуда распространился в разных направлениях.

Можно полагать, что изучение природной генетической variability вируса клещевого энцефалита и его эволюции принесет новые данные, которые позволят улучшить методы и средства диагностики и профилактики, а также смогут пролить свет на патоморфоз заболевания, отмечаемый клиницистами [29, 52, 96].

**Экология вируса клещевого энцефалита.** Благодаря восприимчивости к вирусу большого числа видов позвоночных животных и существованию нескольких возможных путей получения и передачи возбудителя клещами имеется несколько дублирующих путей его циркуляции и репродукции. Клещи инфицируются при питании на животных с надпороговыми уровнями вирусемии. Установлена возможность заражения клещей вирусом при отсутствии вирусемии, когда одновременно на животном питаются инфицированные и свободные от возбудителя особи [4, 400]. Довольно эффективным является и половой путь передачи вируса КЭ от самцов клещей к самкам во время спаривания [219], в результате чего может быть инфицировано до 50 % самок *Ixodes persulcatus*. Вертикальная передача вируса от зараженных самок через яйца личинкам имеет место, но она менее эффективна – не более 1 % потомства *Ixodes ricinus*. Два вышеуказанных вида иксодовых клещей являются основными резервуарными хозяевами и переносчиками вируса клещевого энцефалита: *Ixodes persulcatus* (рис. 6) в азиатской части ареала, а также в европейской, вплоть до северо-запада России и стран Балтии, *Ixodes*

*ricinus* – в Западной, Центральной, Северной, Южной и Юго-Восточной Европе до р. Волги на востоке. На границах ареалов встречаются участки, где обитают оба вида. Вместе с тем другие клещи также способны сохранять и переносить вирус клещевого энцефалита, но они реже являются причиной заражения человека: это *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor nutalli*, *Dermacentor silvarum*, *Haemaphysalis concinna*, *Haemaphysalis japonica*, *Hyalomma plumbeum*.

Несмотря на возможность инфицирования и реинфицирования практически во всех фазах развития, данные, отражающие реальную зараженность переносчиков в очагах инфекции, показывают низкие уровни в пределах от долей до нескольких процентов, которые варьируются при использовании классических вирусологических методов для ее оценки. В современных работах иногда приводятся цифры зараженности клещей, выраженные десятками процентов, возможно, это связано с широким внедрением в практику метода полимеразной цепной реакции, чувствительность которой существенно превосходит все другие диагностические тесты. В целом инфицированность *I. ricinus* обычно намного ниже, чем *I. persulcatus*, а для каждого из этих видов наблюдаются значительные различия в зависимости от местоположения очага и конкретных условий циркуляции возбудителя [397].

Число видов животных, на которых прокармливаются иксодовые клещи в природных очагах клещевого энцефалита и которые участвуют в круговороте вируса в природе, чрезвычайно велико. Личиночные и нимфальные стадии клещей передают или воспринимают вирус преимущественно при питании на мелких лесных животных, прежде всего мышевидных, хотя они могут нападать и на более крупных животных. Половозрелые клещи прокармливаются в основном на средних и крупных животных: зайцах, косулях, оленях. Птицы нижнего яруса также участвуют в прокормлении клещей и циркуляции вируса клещевого энцефалита.

Сезон активности клещей оказывает решающее влияние на сезонность заболеваемости клещевым энцефалитом жителей эндемичных регионов. С окончанием зимнего периода и появлением проталин на снежном покрове иксодовые клещи покидают лесную подстилку и появляются в траве и на низком кустарнике в ожидании животных-прокормителей. Максимум активности клещей *I. persulcatus* обычно приходится на период с апреля до середины июля, а для клещей *I. ricinus* характерен второй небольшой пик активности в начале осени (рис. 7).



Рис. 6. Клещ *Ixodes persulcatus* (фото О.Ю. Медяникова).



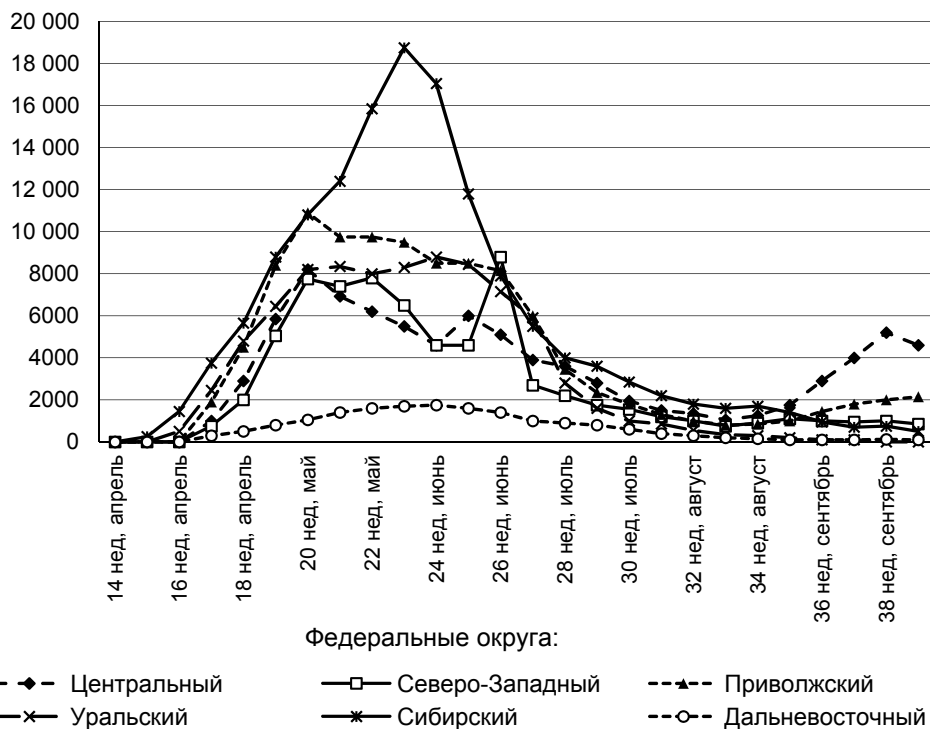


Рис. 7. Сезонность активности клещей - переносчиков вируса КЭ в федеральных округах России [26].

Однако на территории России существуют природные очаги КЭ, которые поддерживаются преимущественно другими видами иксодовых клещей. Такими, например, в Республике Алтай являются клещи рода *Dermacentor*, имеющие наибольшие ареал и численность, обладающие более высокой вирусофорностью и более длительной сезонной активностью, чем клещи других родов, в том числе *Ixodes* [233]. В отсутствие клещей *I. persulcatus* на некоторых территориях этого региона клещи рода *Dermacentor* (главным образом *D. nuttalli*) становятся основными переносчиками вируса клещевого энцефалита. Однако ввиду биологических особенностей они реже вызывают заражение людей клещевым энцефалитом: клещи этого рода крупнее и менее подвижны, чем *I. persulcatus*, поэтому часто их успевают удалить еще до присасывания.

Экология вируса клещевого энцефалита в современных условиях испытывает влияние мощного антропогенного пресса на природную среду. Судьба природных очагов инфекции в таких случаях зависит от типа хозяйственной деятельности. При лесохозяйственном освоении создаются благоприятные условия для развития очагов за счет осветления лесов, роста обилия и видового разнообразия иксодовых клещей и их прокормителей. При сельскохозяйственном освоении численность клещей сокращается до минимума, хотя на оставшихся участках леса и обочинах дорог она может быть достаточно

высокой (15–75 экз. на 1 км учета). Рекреационное освоение ведет к росту численности клещей с 2–5 до 100 и более экз. на 1 км учета. При лесных пожарах численность клещей на лесных дорогах остается высокой. Гидротехническое освоение приводит к исчезновению очагов в зонах затопления, но благоприятствует развитию их на прибрежной территории [42, 43].

В пригородных лесах активно формируются антропоургические очаги клещевого энцефалита за счет интенсивного рекреационного освоения, растущего индивидуального жилищного и дачного строительства. Здесь в процессы циркуляции вируса вовлекаются не свойственные природным очагам участники – прокормители клещей из числа домашних и синантропных животных. Новая неблагоприятная тенденция – появление городских антропоургических очагов [37, 509], возникающих вследствие проникновения клещей в города по лесопарковым территориям, а также с домашними животными (преимущественно собаками), сопровождающими жителей городов в посещениях лесов и дач.

**Эпидемиология.** Заражение вирусом клещевого энцефалита происходит большей частью при присасывании к телу человека инфицированного клеща (рис. 8) на территории природного или антропоургического очага. Вирус проникает в кровь человека с началом кровососания, при длительном (в течение нескольких дней) питании клеща инфицирующая доза существенно возрастает. Установлено, что в процессе питания титр вируса в организме переносчика быстро увеличивается. Жертвами нападения инфицированных клещей становятся не только люди, постоянно находящиеся или выполняющие работы в очаге, но и дачники, туристы, сборщики грибов, ягод, папоротника, дикого чеснока (черемши), охотники, рыболовы, военнослужащие.

Эпидемический сезон на эндемичных территориях России начинается ранней весной, обычно во второй половине апреля, когда клещи появляются после зимовки из лесной подстилки (рис. 9). В зависимости от вида активность клещей и, следовательно, продолжительность эпидемического сезона различаются. Клещи занимают позиции на мелком кустарнике, высокой траве и, благодаря наличию крючьев на ногах легко цепляются за проходящих животных или одежду людей. Излюбленные места сосредоточения клещей – смешанный лес с высоким травостоем, вырубки, старые гари, увлажненные, покрытые высокой травой лесные поляны, поросшие мелким кустарником берега ручьев и речек, лесные дороги, линии электропередач. В антропоургических очагах клещи



Рис. 8. Присасывание клеща к телу человека чаще происходит в местах с тонкой и нежной кожей [74].

массово прокармливаются на домашних животных, прежде всего на крупном и мелком рогатом скоте. На коровах, например, в течение сезона может прокармливаться до 1 тыс. клещей. Козы могут не только прокармливать клещей и поддерживать циркуляцию возбудителя в природе, но и явиться источником заражения человека, так как молоко этих животных может содержать вирус клещевого энцефалита в высоких дозах. Описаны групповые вспышки клещевого энцефалита в результате употребления сырого молока коз. Таким образом, помимо трансмиссивного, при клещевом энцефалите существует алиментарный путь заражения, который, однако, встречается достаточно редко. На рис. 9 представлен сезонный ход заболеваемости людей клещевым энцефалитом. Случаи заболеваний начинают фиксироваться весной примерно спустя 1–2 нед. после появления активных клещей.

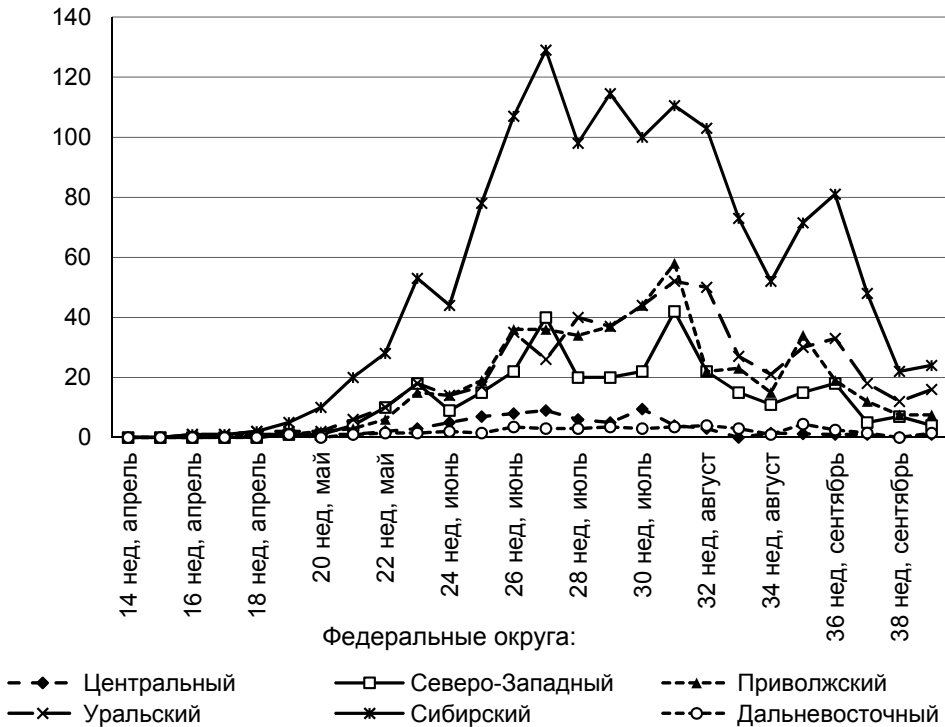


Рис. 9. Сезонный ход заболеваемости клещевым энцефалитом жителей федеральных округов России [26].

Эпидемиологическая ситуация на разных участках нозоареала и в различные временные отрезки может иметь некоторые особенности. Заболеваемость носит циклический характер, который определяется, с одной стороны, меняющимся эпидемическим потенциалом природных и антропоургических очагов, а с другой – сочетанием социальных факторов, ведущих к

повышению или снижению риска заражения. Эпидемический потенциал очагов различен, подвержен изменениям и зависит от особенностей ландшафтов, свойств циркулирующих штаммов вируса, численности и вирусофорности переносчиков, погодных условий, влияющих на их активность, численности и видового спектра животных – прокормителей иксодовых клещей, колебаний иммунной прослойки среди них и т.д. Огромное влияние на эти процессы оказывает деятельность человека, антропогенная трансформация природной среды, что может приводить как к активизации очагов инфекции, так и к их затуханию. Риск заражения человека в значительной степени связан с местом проживания (в городе, пригороде, сельской местности), со стереотипами поведения, с родом деятельности, организацией досуга, санитарной грамотностью, состоянием здоровья, со специфической вакцинацией.

С начала официальной регистрации клещевого энцефалита (1944 г.) до настоящего времени в России зарегистрировано две больших волны подъема заболеваемости (рис. 10). Первая волна достигла своего пика в середине 1950-х годов, когда было выявлено более 5 тыс. случаев в течение одного сезона. Затем отмечался длительный постепенный спад заболеваемости до середины 1970-х годов. Следующий подъем достиг максимума в 1996 и 1999 гг., при этом цифры заболеваемости были небывало высокого уровня (7,0 на 100 тыс. населения, или более 10 тыс. случаев в абсолютном выражении). Нет никакого сомнения, что эта периодичность (чередование циклов роста и снижения заболеваемости) носит преимущественно естественный характер, т.е. обусловлена процессами, происходящими в природных и антропоургических очагах. Очевидно, важную роль здесь играют также социальные факто-

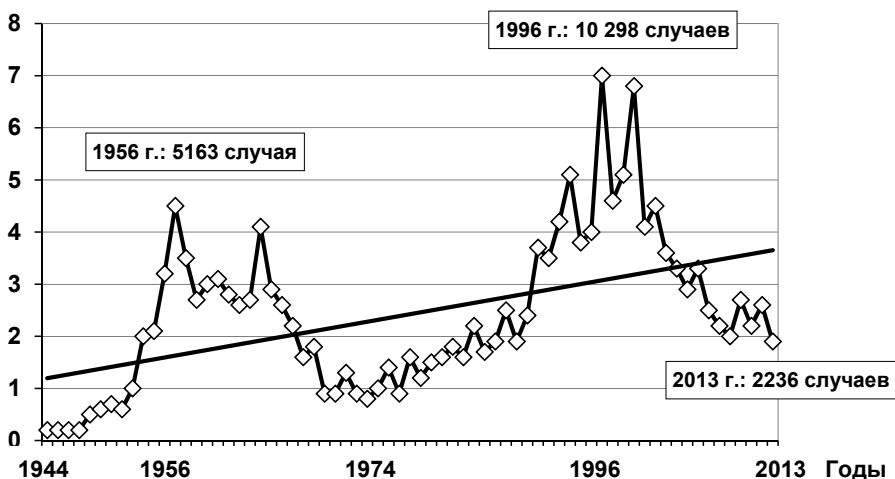


Рис. 10. Заболеваемость клещевым энцефалитом в РФ в 1944–2013 гг. (на 100 тыс. населения).

ры, которые ведут к увеличению контактов населения с инфицированными клещами [97, 99]. Снижение, последующий рост и вновь спад заболеваемости происходят в условиях тщательно разработанной и активно внедряемой в практику системы профилактических мер при более или менее постоянно растущих контактах населения, прежде всего городского, с очагами инфекции.

Некоторые тенденции развития современной эпидемиологической ситуации можно определить, основываясь на публикациях специалистов, работающих в различных частях нозоареала клещевого энцефалита [21, 30, 42, 62, 92, 131, 201, 202, 204]. Одной из важнейших является информация о расширении ареала иксодовых клещей, об обнаружении их на новых, часто более северных, чем в предшествующие годы, территориях, о регистрации случаев заболеваний в районах, ранее свободных от клещевого энцефалита. Ряд регионов Сибири демонстрирует значительно более высокие уровни заболеваемости, чем административные территории европейской части России и Дальнего Востока (рис. 11). Вместе с тем следует отметить, что в Архангельской и Вологодской областях, Республике Карелия и некоторых других регионах европейской части РФ заболеваемость в последние несколько лет росла.

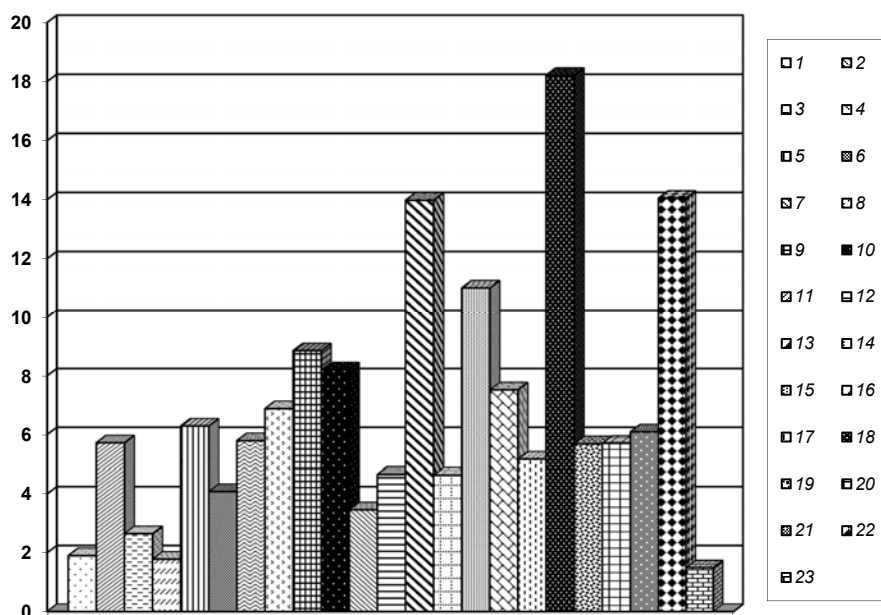


Рис. 11. Заболеваемость клещевым энцефалитом жителей регионов Российской Федерации в 2012 г. (на 100 тыс. населения).

1 – Российская Федерация, 2 – Костромская обл., 3 – Карелия, 4 – Республика Коми, 5 – Архангельская обл., 6 – Вологодская обл., 7 – Удмуртия, 8 – Пермский край, 9 – Кировская обл., 10 – Курганская обл., 11 – Свердловская обл., 12 – Тюменская обл., 13 – Республика Алтай, 14 – Бурятия, 15 – Тува, 16 – Хакасия, 17 – Забайкалье, 18 – Красноярский край, 19 – Иркутская обл., 20 – Кемеровская обл., 21 – Новосибирская обл., 22 – Томская обл., 23 – Приморье.

В течение 1980–2000-х годов сформировалась ситуация, когда в структуре заболеваемости стали преобладать жители городов. На большей части эндемичных территорий их доля составляет в настоящее время 70–80 %. Заражение людей происходит главным образом в пригородных антропоургических очагах, однако особенностью современной эпидемиологической обстановки стало частое их заражение в пределах городов – в парках, скверах, на кладбищах [37, 224].

Большое значение в оценке современной эпидобстановки в отношении клещевого энцефалита приобретают данные о существовании и об активном функционировании сочетанных очагов клещевых инфекций.

Начиная с 1992 г. в России официально регистрируется группа клещевых инфекций, вызываемых несколькими геновидами боррелий (*B. burgdorferi s.s.*, *B. afzelii*, *B. garinii*), – иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ). Установлено, что эти бактерии переносятся теми же видами иксодовых клещей, что и клещевой энцефалит, при этом возможно микст-инфицирование человека. В большинстве эндемичных регионов России, за исключением Сибири, заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами выше, чем клещевым энцефалитом (рис. 12). На некоторых территориях европейской части РФ, где клещевой энцефалит не регистрируется, случаи заболеваний ИКБ отмечаются ежегодно.

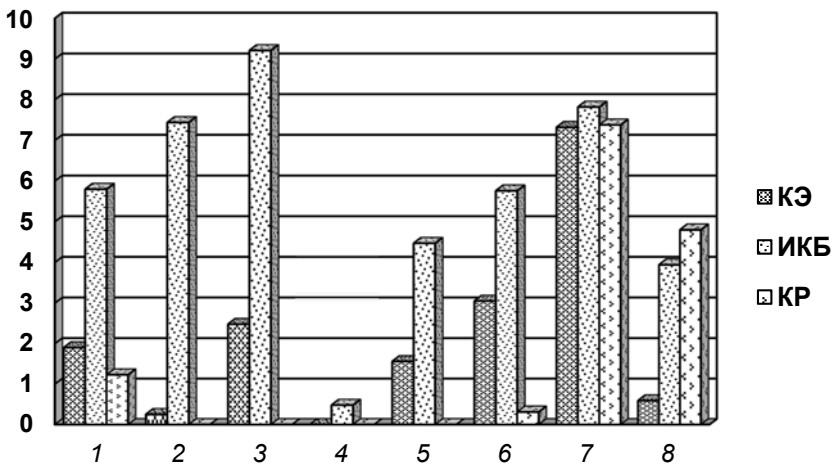


Рис. 12. Заболеваемость КЭ, ИКБ и КР в разрезе федеральных округов Российской Федерации в 2012 г.

1 – Российская Федерация; 2–8 – федеральные округа: 2 – Центральный, 3 – Северо-Западный, 4 – Южный, 5 – Приволжский, 6 – Уральский, 7 – Сибирский, 8 – Дальневосточный.

Довольно широко распространенной в Сибири и на Дальнем Востоке является другая трансмиссивная клещевая инфекция – клещевой риккетсиоз, или клещевой сыпной тиф. Переносчиками и резервуарными хозяевами риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, прежде всего *R. sibirica*,



являются преимущественно клещи рода *Dermacentor*. Вместе с тем эти риккетсии обнаружены и в клещах *I. persulcatus*. В последние годы на территории России зафиксированы и другие риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки: *R. heilongjiangensis*, *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. tarasevichiae* и др. В научной литературе появляется все больше сообщений о спонтанной зараженности иксодовых клещей анаплазмами, вызывающими гранулоцитарный анаплазмоз человека и эрлихиями – возбудителями моноцитарного эрлихиоза человека.

Все эти столь разные патогены образуют сочетанные природные и антропоургические очаги и могут содержаться в клещах в различных комбинациях, вызывая микст-инфекции. По данным [154], у половины детей, госпитализированных в г. Кемерове с заболеваниями, возникшими после укусов клещей, была зарегистрирована та или иная форма клещевой микст-инфекции.

Широкое распространение сочетанных очагов клещевых инфекций и высокая частота возникновения микст-инфекций создают сложности в диагностике, лечении и профилактике, как клещевого энцефалита, так и заболеваний иной этиологии [56]. В целом данная проблема нуждается в более масштабных исследованиях на всех эндемичных территориях.

**Патогенез и патологическая анатомия.** После внедрения вирус локально размножается в клетках кожи. На месте укуса в тканях развиваются дегенеративно-воспалительные изменения. При алиментарном пути заражения фиксация вируса происходит в эпителиальных клетках ЖКТ. Вирусемия при клещевом энцефалите имеет 2-волновый характер. Первая волна вирусемии (транзиторная) обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации. В конце инкубационного периода возникает вторая волна вирусемии, совпадающая по времени с началом размножения вируса во внутренних органах [158]. Заключительная фаза — внедрение и репликация вируса в клетках ЦНС и периферической нервной системы. «Плюс-нитевая» РНК вируса клещевого энцефалита способна непосредственно транслировать генетическую информацию на рибосомы чувствительной клетки, т.е. выполнять функции мРНК.

Патологоанатомически клещевой энцефалит характеризуется диффузным воспалительным поражением головного и спинного мозга (полиэнцефаломиелит) [142, 222]. Смерть чаще всего наступает в остром периоде заболевания (1–7-й день). Поражается преимущественно серое, в меньшей степени – белое вещество. Наиболее распространенные и интенсивные изменения отмечаются в ядрах продолговатого мозга и нервных клетках аммонова рога [209]. Во всех секционных наблюдениях на первый план выступают повреждения сосудов микроциркуляторного русла и двигательных нейронов [20]. Наблюдаемые поражения неспецифичны и включают клеточное воспаление, гиперплазию, глиальную пролиферацию и некроз нейронов. Прогрессирующие формы клещевого энцефалита связывают с длительным сохранением вируса

в активной форме в клетках ЦНС. В развитии персистирующей инфекции значительную роль отводят мутантным формам вируса [143].

### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** А84.0. Дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит); А84.1. Центральноевропейский клещевой энцефалит.

### **Клиническая классификация** (табл. 1).

Клиническая классификация клещевого энцефалита основана на определении формы, тяжести и характера течения заболевания.

Таблица 1

*Клиническая классификация клещевого энцефалита [222] с изменениями (Приказ МЗ СССР № 141 от 09.04.1990 г.)*

| Клиническая форма  | Тяжесть течения  | Характеристика течения  |
|--|--|---|
| – инаппарантная (субклиническая);<br>– лихорадочная;<br>– менингеальная;<br>– менингоэнцефалитическая;<br>– полиомиелитическая;<br>– полирадикулоневритическая | – стертое;<br>– легкое;<br>– средней тяжести;<br>– тяжелое | – острое;<br>– 2-волновое;<br>– хроническое<br>(прогредиентное) |

При менингеальной, менингоэнцефалитической, полиомиелитической, полирадикулоневритической формах клещевого энцефалита и в случаях с 2-волновым течением болезни могут наблюдаться гиперкинетический и эпилептиформный синдромы.

**Клиническая картина.** Инкубационный период при заражении через укус клеща составляет 5–25 (в среднем 7–14) дней, а при пищевом пути заражения – 2–3 дня [127, 377].

Заболевание, независимо от формы, в подавляющем большинстве случаев начинается остро. Редко возникает период продромы длительностью 1–3 дня.

*Лихорадочную форму* клещевого энцефалита регистрируют в 40–50 % случаев [20]. У большинства больных заболевание начинается остро. Лихорадочный период длится от нескольких часов до 5–6 дней. В острый период болезни температура тела достигает 38–40 °С и выше. Иногда наблюдают 2-волновую и даже 3-волновую лихорадку [399].

Больных беспокоят различной интенсивности головная боль, общая слабость, недомогание, озноб, чувство жара, потливость, головокружение, боль в глазных яблоках и светобоязнь, снижение аппетита, боли в мышцах, костях, позвоночнике, в области верхних и нижних конечностей, пояснице, в области шеи и в суставах. Характерна тошнота, возможна рвота в течение одного или нескольких дней. Отмечают также инъекцию сосудов склер и конъюнктив, гиперемиию лица, шеи и верхней половины туловища, выраженную гипер-



емию слизистых оболочек и ротоглотки. В ряде случаев отмечают бледность кожных покровов. Возможны явления менингизма. При этом воспалительные изменения в спинномозговой жидкости (СМЖ) отсутствуют [267].

В большинстве случаев заболевание заканчивается полным клиническим выздоровлением. Однако у ряда пациентов после выписки из стационара сохраняется астеновегетативный синдром.

*Менингеальная форма* – наиболее распространенная форма клещевого энцефалита. В структуре заболеваемости она составляет 50–60 %. Клиническая картина характеризуется выраженным общеинфекционным и менингеальными симптомами.

В большинстве случаев начало болезни острое. Температура тела достигает высоких значений. Лихорадка сопровождается ознобом, чувством жара и потливостью. Характерна головная боль различной интенсивности и локализации. Отмечают анорексию, тошноту и частую рвоту. В некоторых случаях выражены миастения, боли в глазных яблоках, светобоязнь, шаткая походка и тремор рук. При осмотре выявляют гиперемии лица, шеи и верхней части туловища, инъекции сосудов склер и конъюнктив.

Менингеальный синдром при поступлении обнаруживают у половины больных. У остальных он развивается на 1–5-й день пребывания в стационаре. Выявляют переходящие нарушения, обусловленные внутричерепной гипертензией, асимметрию лица, анизокорию, недоведение глазных яблок кнаружи, нистагм, оживление или угнетение сухожильных рефлексов, анизорефлексию. Давление СМЖ, как правило, повышено (250–300 мм вод. ст.). Плеоцитоз составляет от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл СМЖ. Преобладают лимфоциты, в ранние сроки могут преобладать нейтрофилы. Содержание глюкозы СМЖ нормальное. Изменения в СМЖ сохраняются сравнительно долго: от 2–3 нед. до нескольких месяцев [51].

Астеновегетативный синдром сохраняется дольше, чем при лихорадочной форме. Характерны раздражительность, плаксивость. Доброкачественное течение менингеальной формы клещевого энцефалита не исключает возможности развития в дальнейшем клинической картины хронической формы заболевания.

*Менингоэнцефалитическая форма* отличается тяжелым течением и высокой летальностью. Частота этой формы в отдельных географических регионах составляет от 5 до 10 %, на Дальнем Востоке – до 15 % [56]. Для острого периода болезни характерны высокая температура, более выраженная интоксикация, выраженные менингеальные и общемозговые симптомы, а также признаки очагового поражения головного мозга.

Характерны глубокие нарушения сознания вплоть до развития комы. У больных, поступавших в бессознательном и сопорозном состоянии, наблюдают двигательное возбуждение, судорожный синдром, мышечную дистонию, фибриллярные и фасцикулярные подергивания в отдельных мышечных группах.

Часто фиксируют нистагм. Характерно появление подкорковых гиперкинезов, гемипарезов, а также поражений черепных нервов: III–VI пар, несколько чаще VII, IX–XII пар. При стволовых поражениях появляются бульбарный, бульбопонтинный синдромы, реже – симптомы поражения среднего мозга. Отмечают тетанию, поперхивание, гнусавый оттенок голоса или афонию, паралич мышц языка, при распространении процесса на мост – симптомы поражения ядер VI–VII черепных нервов. Нередко выявляют легкие пирамидные знаки, повышение рефлексов, клonusы, патологические рефлексы. Поражения ствола мозга чрезвычайно опасны из-за возможного развития нарушений дыхания и сердечной деятельности. Бульбарные расстройства – одна из основных причин высокой смертности при менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита. При исследовании СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, концентрация белка повышена до 0,6–1,6 г/л [267].

Гемиплегия среди очаговых поражений нервной системы занимает особое место. В первые дни лихорадочного периода (чаще у лиц старшего возраста) развивается синдром гемиплегии по центральному типу, по течению и локализации напоминающий сосудистые поражения нервной системы (инсульты). Эти нарушения часто нестойкие и уже в раннем периоде имеют тенденцию к обратному развитию. У 27,3–40 % пациентов развивается астеновегетативный синдром. К остаточным явлениям относятся парезы лицевых нервов.

*Полиомиелитическая форма* – самая тяжелая форма инфекции. Наиболее часто встречалась в прежние годы, в настоящее время наблюдается у 1–2 % больных [20].

Неврологический статус характеризуется значительным полиморфизмом. У больных с полиомиелитической формой заболевания возможно внезапное развитие слабости в какой-либо конечности или появление онемения в ней. В дальнейшем в этих конечностях развиваются двигательные нарушения. На фоне лихорадки и общемозговых симптомов появляются вялые парезы шейно-плечевой мускулатуры и верхних конечностей. Нередко парезы симметричны и охватывают всю мускулатуру шеи. Поднятая рука падает пассивно, голова свисает на грудь. Сухожильные рефлексы не вызываются. В конце 2-й нед. развиваются атрофии пораженных мышц. Парезы и параличи нижних конечностей встречаются редко.



Рис. 13. Хронический клещевой энцефалит, полиомиелитическая форма [131].

Течение болезни всегда тяжелое. Улучшение общего состояния наступает медленно. Лишь у половины больных умеренно восстанавливаются утраченные функции. В СМЖ выявляют плеоцитоз от нескольких сотен до тысячи клеток в 1 мкл.

Остаточные явления при полиомиелитической форме характерны для всех больных. Отмечаются слабость мышц шеи и верхних конечностей, симптом «свисающей» головы, парез мышц верхних конечностей, гипотрофия мышц шеи, плечевого пояса, предплечий, межреберных мышц. При этой форме высока инвалидизация больных.

*Полирадикулоневритическую форму* диагностируют у 1–3 % больных. Ведущие симптомы: мононевриты (лицевого и седалищного нервов), шейно-плечевой радикулоневрит, а также полирадикулоневрит с восходящим течением или без него. В клинической картине преобладают невралгии, корешковые симптомы, болезненность мышц и нервов, периферические параличи или парезы. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство «ползания мурашек», покалывание).

*2-волновая лихорадка* встречается при всех формах заболевания, но чаще при менингеальной. Этот тип лихорадки более характерен для заболеваний, вызванных центрально-европейским и урало-сибирским генотипами вируса. Для первой лихорадочной волны обязательно наличие выраженного инфекционно-токсического синдрома. Наблюдаются острое начало, внезапное повышение температуры до 38–39 °С, сопровождающееся головной болью и общей слабостью. Спустя 5–7 дней состояние больных улучшается, температура тела нормализуется, но через несколько дней повторно повышается. Нередко на фоне второй волны у больных появляется менингеальный синдром.

*Хроническое прогрессирующее течение* наблюдают у 1–3 % больных. Хронические формы возникают спустя несколько месяцев, а иногда и лет после острого периода болезни преимущественно при менингоэнцефалитической, реже менингеальной формах болезни [95] (рис. 13).

Основная клиническая форма хронического периода – кожевниковская эпилепсия, которая выражается в постоянных миоклонических гиперкинезах, захватывающих прежде всего мышцы лица, шеи, плечевого пояса. Периодически, особенно при эмоциональном напряжении, происходят приступообразное усиление и генерализация миоклоний или переход их в большой тонико-клонический приступ с потерей сознания. Также наблюдается синдром хронического подострого полиомиелита, обусловленного медленно прогрессирующей дегенерацией периферических мотонейронов передних рогов спинного мозга, который клинически характеризуется нарастающими атрофическими парезами конечностей, в основном верхних, с постоянным снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов [143].

Гиперкинетический синдром характеризуется появлением спонтанных ритмичных мышечных сокращений в отдельных мышечных группах парети-

ческих конечностей уже в остром периоде болезни. Нередко прогрессивные формы сопровождаются нарушениями психики вплоть до деменции. Часто клинические симптомы носят смешанный характер, когда прогрессирующее гиперкинезов сочетается с нарастающей амиотрофией и, иногда, психическими нарушениями. По мере нарастания тяжести симптомов больные инвалидизируются [401].

В последние годы относительно редко наблюдаются тяжелые клинические формы острого периода, что не исключает развития в дальнейшем хронической прогрессивной формы болезни [399].

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагноз основан на анамнестических, клинко-эпидемиологических и лабораторных данных. Большое значение в эндемичных регионах придают фактам посещения леса, парка, дачи в весенне-летний период, присасывания клеща, а также употребления в пищу некипяченого козьего или коровьего молока.

Ранние клинические диагностические признаки заболевания: повышение температуры тела до 39–40 °С, озноб, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, общая слабость, боли в мышцах, суставах, пояснице.

При осмотре обращают внимание на наличие гиперемии лица, шеи и верхней части туловища, инъекцию сосудов склер, конъюнктивит и гиперемию ротоглотки. Больные вялые, адинамичные. Необходимо тщательно осмотреть кожные покровы, так как на месте присасывания клещей могут оставаться точки или различных размеров гиперемизированные пятна. У всех больных необходимо исследовать неврологический статус.

В периферической крови обнаруживают умеренный лимфоцитарный лейкоцитоз, иногда сдвиг влево с увеличением количества палочкоядерных лейкоцитов, повышение СОЭ.

При 2-волновом течении заболевания на первой волне у большинства больных наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, во время второй – лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и повышение СОЭ. При менингеальных и очаговых формах заболевания в СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл.

Дифференциальную диагностику клещевого энцефалита (табл. 2) проводят с тремя основными группами заболеваний:

- другими трансмиссивными инфекциями, переносимыми иксодовыми клещами;
- инфекционными болезнями с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями;
- другими нейроинфекциями.

В регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту, как правило, встречаются другие трансмиссивные инфекции: системный клещевой боррелиоз и клещевой риккетсиоз. Общее для этих инфекций – укус клеща в анамнезе, примерно одинаковые инкубационные периоды и наличие симптомов ин-

токсикации в остром периоде [188]. Схема дифференциальной диагностики иксодовых трансмиссивных инфекций представлена в табл. 2.

Таблица 2

*Дифференциальная диагностика клещевого энцефалита и других заболеваний, переносимых иксодовыми клещами*

| Признаки   | Клещевой энцефалит | Клещевой боррелиоз | Клещевой риккетсиоз | Микст-формы клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|---|
| 1  | 2                  | 3                  | 4                   | 5   |
| Острое начало заболевания  | ++                 | –                  | ++                  | ++  |
| Интоксикация   | ++                 | +                  | ++                  | ++  |
| Менингеальные симптомы   | ++                 | –                  | –                   | ++  |
| Симптомы очаговых поражений  | +                  | –                  | –                   | +   |
| Судорожный синдром   | +                  | –                  | –                   | +   |
| Мигрирующая эритема  | –                  | ++                 | –                   | +   |
| Экзантема  | –                  | –                  | ++                  | –   |
| Первичный аффект (корочка на месте укуса, региональный лимфаденит) | –                  | +                  | ++                  | –   |
| Гепатолиенальный синдром   | –                  | –                  | ++                  | +   |
| Лейкоцитоз   | ++                 | –                  | –                   | +   |
| Лимфоцитарный плеоцитоз  | ++                 | –                  | –                   | +   |

Примечание. «–» — данный симптом не встречается; «+» — данный симптом возможен; «++» — характерный симптом.

Одновременная зараженность (от 0,5 до 5–10 %) возбудителями клещевого энцефалита и боррелиями клещей *I. persulcatus* определяет существование сопряженных природных очагов этих инфекций и возможность развития у одного больного признаков обоих заболеваний, т.е. микст-инфекции [96]. Для постановки диагноза микст-инфекции обязательно наличие клинических признаков двух инфекций. Диагноз клещевого энцефалита основан на характерной клинической картине заболевания и обнаружении в сыворотке крови IgM или нарастания титров IgG к вирусу клещевого энцефалита. Диагноз клещевого боррелиоза основан на клинической картине (мигрирующая эритема, синдром Баннварта, неврит лицевого нерва, полирадикулонейропатия, миокардит, полиартрит) и определении в сыворотке крови диагностических титров IgM к *Borrelia burgdorferi* или нарастания титров IgG в ИФА [25, 199].

При дифференциальной диагностике клещевого энцефалита с гриппом необходимо учитывать сезонность заболевания, посещения леса, наличие контакта с клещами или факта переохлаждения, а также результаты лабораторных исследований.

Геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) от клещевого энцефалита отличают мучительные боли в поясничной области, выраженные изменения в клиническом анализе крови (с 3–5-го дня болезни нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, появление плазмочитов, повышение СОЭ до 40–60 мм/ч) и развитие почечной недостаточности, характеризующейся олигурией, низкой относительной плотностью мочи, протеинурией.

При проведении дифференциальной диагностики менингеальных форм клещевого энцефалита с менингитами, вызванными другими вирусами (Коксаки, ЕСНО, эпидемического паротита, гриппа, герпесвирусами), прежде всего, необходимо обращать внимание на сезонность заболевания и указание в анамнезе на посещение леса, укусы и нападение клещей. Наряду с клинической симптоматикой заболевания, большое значение имеют методы вирусологического и серологического исследования сыворотки крови.

Для туберкулезного менингита характерен продромальный период, постепенное развитие менингеальных симптомов с вовлечением в процесс черепных нервов. По мере нарастания менингеальных симптомов увеличиваются вялость и адинамия, больные постепенно впадают в сопорозное состояние. Возбуждение встречается редко. Головная боль резко выражена. СМЖ вытекает под высоким давлением; отмечается плеоцитоз лимфоцитарный; содержание белка повышено, глюкозы – снижено. Характерно образование в СМЖ нежной пленки, иногда с наличием микобактерий туберкулеза, что окончательно уточняет диагноз. При рентгенологическом исследовании часто наблюдают различные изменения в легких туберкулезного характера. В анамнезе часто встречается туберкулез у самого больного или и в его окружении.

**Лечение и прогноз.** Больным клещевым энцефалитом показан строгий постельный режим независимо от общего состояния и самочувствия в течение всего лихорадочного периода и 7 дней после нормализации температуры. Специальная диета не требуется (общий стол). В течение лихорадочного периода рекомендуют обильное питье: морсы, соки, гидрокарбонатные минеральные воды.

Этиотропное лечение назначают всем больным клещевым энцефалитом независимо от ранее проведенной вакцинации или применения с профилактической целью противэнцефалитного иммуноглобулина.

В зависимости от формы заболевания иммуноглобулин против клещевого энцефалита вводят внутримышечно в следующих дозах.

- больным с лихорадочной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг на протяжении 3–5 дней до регресса общеинфекционных симптомов



(улучшение общего состояния, исчезновение лихорадки). Курсовая доза для взрослых составляет не менее 21 мл препарата;

- больным с менингеальной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2 раза в сутки с интервалом 10–12 ч не менее 5 дней до улучшения общего состояния пациента. Курсовая средняя доза 70–130 мл;
- больным с очаговыми формами: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2–3 раза в сутки с интервалами 8–12 ч не менее 5–6 дней до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов. Курсовая средняя доза для взрослого составляет не менее 80–150 мл иммуноглобулина;
- при крайне тяжелом течении заболевания разовая доза препарата может быть увеличена до 0,15 мл/кг.

Оценка клинической и прогностической эффективности использования противоклещевого иммуноглобулина неоднозначна. Так, в странах Европы иммуноглобулин применяется только с пре- и постэкспозиционной профилактической целью и не используется в комплексной терапии заболевших [314]. Советский и российский опыт свидетельствует о возможности использования специфических иммунопрепаратов, но только в первые 3 дня от начала болезни, лучше в первые сутки, когда еще не началась выработка собственных антител к вирусу. В отечественной практике доказана целесообразность применения в тяжелых случаях донорской иммунной плазмы в курсовой дозе 200–250 мл [20].

Эффективность использования в острый период препаратов интерферона альфа-2 и индукторов эндогенного интерферона изучена недостаточно. Тем не менее некоторыми исследователями получены обнадеживающие результаты применения препаратов интерферона (реаферона, лейкинферона и др.) в остром периоде клещевого энцефалита. Следует учитывать, что большие дозы интерферона (ИФН) – > 6 млн МЕ – обладают иммунодепрессивным свойством, а устойчивость клеток к проникновению вируса не прямо пропорциональна уровню ИФН в сосудистом русле. Поэтому целесообразно использовать относительно небольшие дозы препарата либо применять индукторы интерферона, обладающие иммуномодулирующим свойством. Амиксин в дозе 0,15–0,3 г назначают перорально с интервалом 48 ч от 5 до 10 раз [31].

Продолжается изучение использования аналогов нуклеозидов (нуклеотидов) на примере рибавирина [160].

Для лечения клещевого энцефалита применяется также рибонуклеаза (РНК-аза) – ферментный препарат,готавливаемый из тканей поджелудочной железы крупного рогатого скота. РНК-аза задерживает размножение вируса в клетках нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер. Рибонуклеазу рекомендуют вводить внутримышечно в изотоническом растворе натрия хлорида (препарат разводят непосредственно перед выполнением инъекции) в разовой дозе 30 мг через 4 ч. Суточная доза вводимого в организм фермента составляет 180 мг. Лечение продолжают в течение 4–5 дней, что обычно соответствует моменту нормализации температуры тела.

В настоящее время эффективность применения рибонуклеазы подвергается сомнению, поэтому, скорее всего, этот препарат должен рассматриваться как элемент комплексной, а не этиотропной терапии [95].

Неспецифические лечебные мероприятия направлены на борьбу с общей интоксикацией, отеком мозга, внутримозговой гипертензией, бульбарными расстройствами. Рекомендуют дегидратирующие средства (петлевые диуретики, маннитол), 5%-ный раствор глюкозы, полиионные растворы; при дыхательных нарушениях – ИВЛ, ингаляцию кислорода; для снижения ацидоза – 4%-ный раствор натрия гидрокарбоната. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах болезни назначают глюкокортикоиды. Преднизолон применяют в таблетках из расчета 1,5–2 мг/кг в сутки равными дозами в 4–6 приемов в течение 5–6 дней, затем дозу постепенно снижают на 5 мг каждые 3 дня (курс лечения 10–14 дней). При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводят парентерально. При судорожном синдроме назначают противосудорожные средства: фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, вальпроевую кислоту, диазепам. При тяжелом течении для профилактики бактериальных осложнений проводят антибактериальную терапию. Применяют ингибиторы протеаз: апротинин. Хроническая форма клещевого энцефалита с трудом поддается терапии, эффективность специфических средств значительно ниже, чем в остром периоде. Рекомендуют общеукрепляющую терапию, глюкокортикоиды короткими курсами (до 2 нед.) из расчета преднизолона по 1,5 мг/кг. Из противосудорожных препаратов при кожевниковской эпилепсии применяют бензобарбитал, фенобарбитал, примидон. Целесообразно назначение витаминов, особенно группы В, при периферических параличах – антихолинэстеразных средств (неостигмина метилсульфата, амбенония хлорида, пиридостигмина бромид).

В острый период исключают физические нагрузки, бальнеотерапию, ЛФК, массивные электропроцедуры. Санаторно-курортное лечение проводят не ранее 3–6 мес. после выписки из стационара в санаториях климатического и общеукрепляющего профиля.

В большинстве случаев клещевой энцефалит заканчивается выздоровлением. Прогноз при менингеальной и лихорадочной форме благоприятный. При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах существенно хуже. В реконвалесцентном периоде в 20–50 % случаев развивается астеническое состояние различной продолжительности – от нескольких недель до нескольких месяцев. Летальность при клещевом энцефалите связывают с развитием бульбарного и судорожно-коматозного синдромов. Частота смертельных исходов зависит от генотипа циркулирующего вируса и варьирует от единичных случаев в Европе и европейской части России до 10 % на Дальнем Востоке.

При очаговых формах больные в большинстве случаев инвалидизируются.



**Лабораторная диагностика.** При проведении эпидемиологического мониторинга природных очагов КЭ на зараженность вирусом исследуют иксодовых клещей, собранных с растительности или снятых с домашних и диких животных, а также прокормителей клещей, как правило, диких мелких млекопитающих (мышей, бурозубок и т.п.). Вирусологическому исследованию подвергают суспензии отдельных особей или пулов клещей, кровь, мозг, внутренние органы мелких млекопитающих, иногда птиц наземного комплекса. В крови животных также определяют специфические антитела к вирусу КЭ. В антропургических очагах наличие антител тестируют у местного населения, крупного и мелкого рогатого скота.

У больных с подозрением на КЭ проводят исследование крови с целью выявления вирусемии, а также парных проб сыворотки крови на специфические антитела, при эпидемиологическом расследовании групповых заболеваний (семейных вспышек) исследуют молоко коз, коров на зараженность вирусом.

При обращении за медицинской помощью лиц, пострадавших от укусов клещей, снятых с них членистоногих исследуют на вирусофорность с помощью экспресс-методов, а при отсутствии клеща определяют у пациентов наличие вирусемии.

Для изоляции вируса из природного материала или от больных лиц используют методы заражения сосунков белых мышей, молодых мышей массой 5–6 г или клеточных культур. Мышей инфицируют интрацеребрально и наблюдают за развитием клинической симптоматики. На высоте заболевания при развитии параличей мышцей забивают, извлекают головной мозг, который сохраняют при температуре  $-20-40^{\circ}\text{C}$  в качестве вирусосодержащего материала. Из клеточных культур наиболее употребительными являются перевиваемые клетки почек эмбриона свиньи (СПЭВ), в которых вирус КЭ репродуцируется с цитопатическим эффектом. Идентификация вируса может осуществляться с использованием ряда серологических реакций, в том числе РТГА, РСК, РН, МФА, РДПА и др. В практической диагностике часто бывает достаточно определить антиген вируса, для чего применяют быстрый, высокочувствительный и высокоспецифичный иммуноферментный анализ (ИФА). Этот же метод в настоящее время наиболее широко используется для выявления антител в сыворотке крови больных. Альтернативный экспресс-метод для индикации и идентификации вируса КЭ – полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на детекцию вирусного генома.

В связи с необходимостью выявления и наблюдения за сочетанными очагами клещевых инфекций, а также дифференциальной диагностики и установления клещевой микст-инфекции, нужно использовать наборы диагностикомов к вирусу КЭ, боррелиям, риккетсиям группы клещевой пятнистой лихорадки, анаплазмам, эрлихиям. В Российской Федерации доступны коммерческие ИФА- и ПЦР-тест-системы на клещевой энцефалит и другие иксодовые клещевые инфекции.

**Профилактика.** Впервые эффективные меры профилактики в отношении КЭ предложены в 1937 г. Л.А. Зильбером и реализованы затем на Дальнем Востоке в войсках. Речь шла о защите людей от иксодовых клещей с помощью правильного выбора мест размещения военных лагерей на участках, свободных от клещей, организации периодических само- и взаимоосмотров людей на предмет наличия членистоногих на одежде или кожных покровах. Эти действия позволили существенно сократить заболеваемость среди военнослужащих. В дальнейшем методы неспецифической профилактики пополнились использованием специальной одежды при посещении очагов КЭ (противоэнцефалитные костюмы), затрудняющей доступ клещей к открытым участкам тела, а также акарицидными мероприятиями различного масштаба. В 1960–1970-х для уничтожения клещей в природе применяли препарат ДДТ, причем на ряде эндемичных территорий обработку лесных массивов осуществляли с помощью сельскохозяйственной авиации. Воздействие ДДТ на клещей было весьма результативным, и обработанные территории освобождались от клещей на несколько лет. Однако по соображениям экологической безопасности широкомасштабное использование ДДТ было прекращено: обработками уничтожались и другие естественные обитатели лесов (пчелы, муравьи и др.), что разрушало естественные биоценозы и в целом существующую природную среду. Стойкость препарата ДДТ в почве, воде рек, морей и океанов, способность аккумулироваться в живых организмах с непредсказуемыми последствиями также стали серьезным аргументом для отказа от него. Вместе с тем прерывание передачи возбудителя человеку путем устранения контакта с переносчиком является наиболее удобным и щадящим методом профилактики, позволяющим кроме всего прочего предупредить инфицирование всеми патогенами, переносимыми через укусы клещей. В настоящее время разработаны эффективные противоэнцефалитные костюмы («Биостоп»), которые с помощью специальных складок на брюках и рукавах создают препятствия для передвижения клещей по одежде. Кроме того, ткань костюмов импрегнируется акарицидными препаратами, приводящими к гибели членистоногих. Создано и доступно для населения значительное число акарицидных и акарицидно-репеллентных средств для обработки одежды в виде брусков («Претикс») или аэрозолей («Пикник Супер», «Максимум-антиклещ», «Гардекс Экстрим», «Фумитокс-антиклещ» и др.) [61, 233]. Современный подход к клещеистребительным мероприятиям заключается в локальной обработке территорий, где концентрируются в течение весенне-летнего сезона большие группы людей. Это загородные детские и взрослые оздоровительные учреждения, турбазы, санатории, садоводческие и дачные общества, лесопарки, кладбища. Методика обработки предусматривает использование акарицидных препаратов с коротким остаточным действием. Такие препараты, как «Таран 10% в.к.э.», «Байтекс 40% с.п.», «Цифокс», «Акаритокс» и др., быстро разлагаются в окружающей среде, нанося меньший ущерб природе, чем ДДТ. Вместе с тем более высокая

стоимость и необходимость в ряде случаев их повторного применения в течение одного сезона ограничивают проведение акарицидных обработок.

Специфическая профилактика клещевого энцефалита включает как активную, предусматривающую вакцинацию, так и пассивную, основанную на введении готовых противовирусных антител. Первая вакцина против КЭ была разработана Е.Н. Левкович и А.А. Смородинцевым в 1939 г. и представляла собой 5%-ную вирусосодержащую инактивированную суспензию мозга белых мышей. Практическое применение этой вакцины продемонстрировало ее защитный эффект, однако показало необходимость усовершенствования из-за выраженной реактогенности. В последующем в Советском Союзе и Российской Федерации было разработано несколько поколений вакцин против КЭ, включая живую вакцину из штамма *Еланцев* (была запрещена после возникновения случаев заболеваний КЭ у вакцинированных лиц). В настоящее время в практике вакцинации в России используются две отечественные культуральные инактивированные высокоочищенные вакцины, приготовленные из дальневосточных штаммов вируса КЭ *Софьин* (Предприятие Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, Москва) и *205* (НПО «Микроген», филиал в г. Томске, НПО «Вирион») (табл. 3). Также зарегистрированы и разрешены к применению вакцины фирмы «Пфайзер» (США, производство в Австрии) и «Новартис» (Германия). Оба препарата приготовлены по сходной с российскими вакцинами технологии, являются, как и они, высокоактивными и безопасными, но в основу в данном случае положены европейские штаммы *Neudoerfl* и *K-32*. Для вакцинации детей используют специальные детские варианты этих вакцин. Обращает на себя внимание отсутствие вакцины, приготовленной из штамма, относящегося к генотипу 3 (сибирский подтип), наиболее широко распространенному на территории России. Хотя производители вакцин утверждают, что вакцины покрывают генетическое разнообразие штаммов вируса КЭ в огромном евразийском ареале, до сих пор не проведено исчерпывающих исследований, способных пролить свет на эту сложную проблему.

Таблица 3

## Иммуногенность вакцин против КЭ

| Вакцины против КЭ разных производителей              | Сероконверсия<br>(% лиц с антителами против вируса КЭ<br>после 1-й, 2-й и 3-й прививок) |      |      |
|--|---|------|------|
|  | 1-я   | 2-я  | 3-я  |
| Вакцина «Энцефир» НПО «Микроген», филиал в г. Томске | 74,6  | 85,3 | 98,6 |
| Вакцина КЭ ГУП ИПВЭ РАМН, г. Москва                  | 58,8  | 82,3 | 99,2 |
| Вакцина «ФСМЕ-Иммун Инжект», «Бакстер», Австрия      | 21,8  | 91,6 | 96,6 |
| Вакцина «Энцепур», «Новартис», Германия              | 14,0  | 39,8 | 95,0 |

Стратегия вакцинации в СССР и затем – в Российской Федерации предусматривала обязательное проведение прививок лицам из групп высокого риска заражения, т.е. работникам лесной и лесоперерабатывающей промышленности, геологам, строителям дорог, линий электропередач, трубопроводов, военнослужащим и т.п. Заболеваемость КЭ среди этих групп населения была минимальной. Значительный рост заболеваемости в 1980–1990-е годы, а в некоторых регионах – в 2000-е, изменение ее структуры в направлении превалирования невакцинированных городских жителей поставили вопрос о существенном увеличении объемов вакцинации вплоть до массовой иммунизации населения высокоэндемичных районов [61, 123]. Однако действующими в России санитарными правилами регламентируется вакцинация на эндемичных по КЭ территориях тех же контингентов и, в соответствии с недавно принятыми изменениями, в дополнение к ним – детей школьного возраста.

Недостатками современных вакцин против КЭ является необходимость их многократного введения (через каждые 3–5 лет), а также парэнтеральный способ аппликации. Эти обстоятельства затрудняют проведение кампаний массовой вакцинации. Тем не менее в Австрии удалось иммунизировать более 90 % населения и свести заболеваемость к спорадическим случаям [205, 365]. В России массовая вакцинопрофилактика КЭ осуществляется в высокоэндемичной Свердловской области, где доля охвата населения иммунизацией достигла 80 % и отмечены заметные успехи в снижении заболеваемости [159]. Но на большинстве эндемичных территорий России охват вакцинацией не достаточен и не соответствует современной эпидемиологической обстановке.

Ежегодно в медицинские учреждения страны обращается до 500 тыс. лиц, пострадавших от укусов клещей. С целью минимизации риска заболевания этим пациентам показано введение противэнцефалитного иммуноглобулина, нейтрализующего *in vivo* вирус КЭ (если он попал в кровь при укусе инфицированным клещом). Первоначально использовали иммуноглобулин, получаемый при иммунизации лошадей, однако из-за высокой реактогенности он был исключен из практики. В настоящее время применяется только иммуноглобулин, полученный из сыворотки крови людей – жителей эндемичных регионов или специально вакцинированных лиц. Ввиду большого числа обращений по поводу укусов клещей количества производимого препарата критически не доставало, пока не были внедрены современные быстрые высокочувствительные и специфичные тесты для выявления вируса в переносчике, снятом с пациента, или в крови последнего. Проведение иммуноферментного анализа (ИФА) для тестирования вирусного антигена или полимеразной цепной реакции (ПЦР) для детекции вирусного генома позволяют целенаправленно осуществлять экстренную профилактику только лицам, реально инфицированным вирусом [144]. Такой подход снял в некоторой степени напряженность, связанную с нехваткой иммуноглобулина [93]. В работе [145] отмечается, что в настоящее время Россия является единствен-

ной страной, в которой производится препарат ИГ для профилактики и лечения КЭ. Прекращение выпуска препарата специфического гипериммунного ИГ в Австрии мотивируют отсутствием потребности в нем, поскольку около 90 % населения этой страны вакцинированы против данной нейроинфекции. Вместе с тем нет сомнений в эффективности пассивной иммунизации как метода предупреждения и лечения вирусных инфекционных заболеваний. Не случайно А. Casadevall с соавт. [285] считают настоящее время периодом ренессанса пассивной иммунизации. Сегодня препараты антител являются вторым по величине классом лекарств после вакцин и наиболее быстро растущим классом средств терапии [284]. Интенсивно развиваются технологии получения моно- и поликлональных рекомбинантных человеческих иммуноглобулинов, специфичных к различным патогенам.

Препараты гомологичных (человеческих) специфических иммуноглобулинов при правильном применении не только эффективны, но и безопасны. Мнение о возможности развития тяжелых осложнений в виде анафилактико-идных реакций при использовании ИГ, высказываемое некоторыми специалистами, является следствием применения в прошлом давно отмененного в РФ препарата гетерологичного ИГ из крови иммунизированных лошадей. Согласно данным, опубликованным Центром экспертизы безопасности лекарственных средств в составе Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (<http://www.regmed.ru/>), серьезных побочных реакций на препарат «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита» не зарегистрировано.

Вместе с тем актуальным является поиск альтернативных препаратов для экстренной профилактики КЭ. В литературе сообщается об обнадеживающих результатах использования некоторых препаратов интерферона и индукторов интерферона. Однако эффективность и безопасность этих препаратов нуждаются в подтверждении с помощью дополнительных исследований.

Учитывая беспрецедентный подъем заболеваемости на рубеже XX и XXI вв. и существующий тренд роста КЭ в России, важнейшей задачей является выработка адекватной стратегии профилактики. Проводимый на протяжении десятилетий профилактический комплекс, состоящий из мер неспецифической и специфической профилактики, в настоящее время не состоятелен с точки зрения предупреждения роста заболеваемости. Поэтому актуальной задачей становится коррекция дальнейших планов борьбы с этой инфекцией [62]. Нет никаких сомнений, что должна быть изменена стратегия вакцинации с учетом современной группы риска, какой в первую очередь являются жители городов на эндемичной территории. Основным критерием внедрения расширенных схем вакцинопрофилактики, вплоть до массовой иммунизации населения, должна быть степень риска заражения вирусом КЭ, выраженная прежде всего в уровне заболеваемости. Степень напряженности природных и антропогенных очагов, численность переносчиков в природе, их вирусосо-



форность, число обращений по поводу укусов клещами также должны приниматься во внимание. Эндемичные регионы в пределах огромного нозоареала в Российской Федерации, как и отдельные районы внутри регионов, значительно различаются по степени риска заражения КЭ. Исходя из этого на территориях высокого риска целесообразно ввести массовую иммунизацию против КЭ, а на территориях низкого риска – сохранить вакцинацию лиц, относящихся к группе риска в ее традиционном понимании (лица, постоянно контактирующие с активными очагами). Для каждого эндемичного региона должна быть разработана собственная профилактическая программа, адаптированная к местным условиям и учитывающая конкретную эпидемиологическую ситуацию. При необходимости такая программа может корректироваться в соответствии с изменениями обстановки. Высокая квалификация кадров, работающих в системе Роспотребнадзора России, вполне позволяет решить эту задачу.

Таким образом, современный подход к профилактике клещевого энцефалита должен включать комплекс неспецифических и специфических мер. Среди неспецифических мероприятий, которые некоторые авторы [99] считают наиболее перспективными, следует выделить методы коллективной профилактики, включающие локальные противоклещевые обработки современными акарицидными препаратами, благоустройство и уборку пригородных территорий с целью уменьшения численности прокормителей клещей, санитарное просвещение населения и личную неспецифическую профилактику, предусматривающую использование в очагах инфекции защитной одежды, акарицидов и репеллентов, проведение само- и взаимоосмотров, грамотный выбор мест для привалов. Специфическая профилактика в качестве основного (по мнению большинства медицинских специалистов) средства, направленного на снижение заболеваемости, должна включать вакцинацию населения с интенсивностью, зависящей от степени риска заражения на той или иной территории. В настоящее время этот принцип не внедрен в практику, несмотря на огромные различия в этом отношении в эндемичных регионах России. Ситуация, отмечавшаяся во многих областях в последней четверти XX в., продемонстрировала несостоятельность традиционных профилактических мер для ограничения роста заболеваемости (в ряде мест – многократного) в период ее циклического подъема. Охват вакцинацией населения таких территорий должен быть существенно увеличен. Экстренную специфическую постэкспозиционную профилактику с помощью иммуноглобулина против вируса КЭ, в случае его выявления в клеще, снятом с пациента, в образце крови, взятом при обращении пострадавшего в медицинское учреждение, следует проводить невакцинированным лицам и всем детям с обязательным соблюдением инструкций производителя, сроков введения (не позже 4-го дня после укуса клеща) и тщательным контролем за эффективностью функционирования холодовой цепи при транспортировке и хранении препарата.



## ОМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) – острое инфекционное заболевание с поражением сердечно-сосудистой, нервной, вегетативной систем, с геморрагическими явлениями, характеризующееся природной очаговостью, вызываемое одноименным вирусом, переносимым иксодовыми клещами рода *Dermacentor* и распространенное в некоторых областях Западной Сибири и Северного Казахстана.

**История открытия.** В 1943–1945 гг. в Омской области были отмечены сотни случаев нового неизвестного лихорадочного заболевания, принимаемого вначале местными врачами за нетипичные формы туляремии, сальмонеллезов или лептоспирозов. По результатам исследований омских ученых А.А. Гавриловской и Г.А. Сиземовой, а также экспедиции Омского медицинского института и Омского НИИ эпидемиологии и микробиологии в 1946 г. сделано заключение о нозологической самостоятельности болезни [12]. В дальнейшем работы по изучению данного заболевания проводились комплексной экспедицией Института неврологии АМН СССР и Омского медицинского института под руководством М.П. Чумакова (рис. 14) в трех лесостепных районах Омской области. В ходе экспедиций была выявлена этиология болезни, изучены экология возбудителя, эпидемиологические и клинические особенности инфекции, разработаны предложения по профилактике и лечению болезни.



Рис. 14. Академик АМН СССР М.П. Чумаков.

Удалось установить, что циркуляцию вируса в природе поддерживают иксодовые клещи рода *Dermacentor*, основным прокормителем которых является узкочерепная полевка.

Уже тогда фиксировались заражения лабораторных работников вирусом ОГЛ при исследовании ондатр, существенная роль которых в эпидемиологии этого заболевания была показана в дальнейшем. М.П. Чумаковым и сотрудниками института была разработана специфическая вакцина против ОГЛ, которая показала высокую профилактическую эффективность.

**Этиология.** Возбудитель болезни – **вирус омской геморрагической лихорадки** (англ.: Omsk hemorrhagic fever virus, OHFV) – был выделен в 1947 г. из крови больного путем заражения белых мышей [213, 214]. Вирус ОГЛ вхо-

дит в семейство *Flaviviridae*, род *Flavivirus*, группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами (см. рис. 2).

Как и у других флавивирусов, в данном случае вирион имеет размер около 40 нм, сферическую форму, выступающие гликопротеиновые шипы длиной 6–10 нм, капсид кубической симметрии. В состав вириона входит молекула РНК, которая вместе с белком С образует нуклеокапсид, заключенный в двуслойную липопротеиновую суперкапсидную оболочку, куда встроены мембранный белок М и поверхностный белок оболочки Е. Вирионы чувствительны к действию высокой температуры, стабильны в зоне рН от 8 до 9, высоко чувствительны к действию ультрафиолетовых лучей, обработке органическими растворителями и детергентами [139, 176]. Вирус ОГЛ агглютинирует эритроциты гуся при рН 6,6–7 при температуре 4 °С. В эмбриональных клетках почек свиньи размножается с цитопатическим эффектом, под агаровым покрытием образует бляшки размером 1–1,5 мм. В природных условиях вирус высоко патогенен для ондатры и некоторых мелких млекопитающих, в эксперименте – для белых мышей при разных способах инокуляции [105].

Несмотря на отличную от вируса клещевого энцефалита (КЭ) эпидемиологическую характеристику, клинику и патогенез вызываемого у человека заболевания, вирус ОГЛ в силу общности биологических свойств и близких антигенных связей был включен в состав комплекса КЭ.

Геном вируса ОГЛ представляет собой одноцепочечную линейную РНК положительной полярности протяженностью около 11 тыс. н.о. Начиная с 5'-конца располагается нетранслируемая область, затем следует область генов, кодирующих структурные белки С, М (реМ) и Е, гены неструктурных белков NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5, необходимые для осуществления репродукции вируса, затем идет нетранслируемая область, прилежащая к 3'-концу молекулы РНК. Репродукция вируса происходит в цитоплазме клетки, из которой дочерние вирионы выходят почкованием через цитоплазматические мембраны, используя их структуры для образования суперкапсидной оболочки.

При изучении антигенных свойств вируса ОГЛ было показано, что в реакциях подавления гемагглютинации и преципитации с использованием перекрестно адсорбированных иммунных сывороток он дифференцируется от вируса клещевого энцефалита [296]. В работе С.Н. Calisher с соавт. [281] на основании перекрестной реакции нейтрализации показана видовая самостоятельность вируса ОГЛ и степень его антигенного родства с различными представителями комплекса клещевого энцефалита. В дальнейшем было установлено два различающихся в серологических реакциях антигенных варианта вируса, что зависит от источника выделения – от клещей или от больных людей [100].

Е.А. Gould с соавт. [354], исследуя первичную структуру и степень гомологии гена белка Е вирусов млекопитающих, передаваемых клещами, показали близость вирусов ОГЛ и КЭ. Более детально этот вопрос был изучен Л.С. Карань

с соавт. [81], которые установили высокую степень гомологии генома вируса ОГЛ и вируса КЭ, различия – 16–20,2 % (на уровне подтиповых различий вируса КЭ). В отношении других вирусов млекопитающих, переносимых клещами, эти различия были существенней (22,7–28 %).

**Молекулярная эпидемиология.** По сообщению В.В. Якименко [235], филогенетический анализ вируса ОГЛ, проведенный на основании определения первичной структуры фрагментов генов E и NS5, выявил формирование двух кластеров, различающихся географическими районами, но не источником или временем изоляции штаммов. Дивергенция между геногруппами составляла 87,2–89 %, внутри групп – 96,7–100 %. На рис. 15 показаны два кластера вируса ОГЛ, выявленные при проведении филогенетического анализа фрагмента гена E протяженностью около 500 нт. [193]. Один кластер состоял только из «омских» штаммов, а во второй – вошли штаммы из Новосибирской, Омской и Курганской областей.

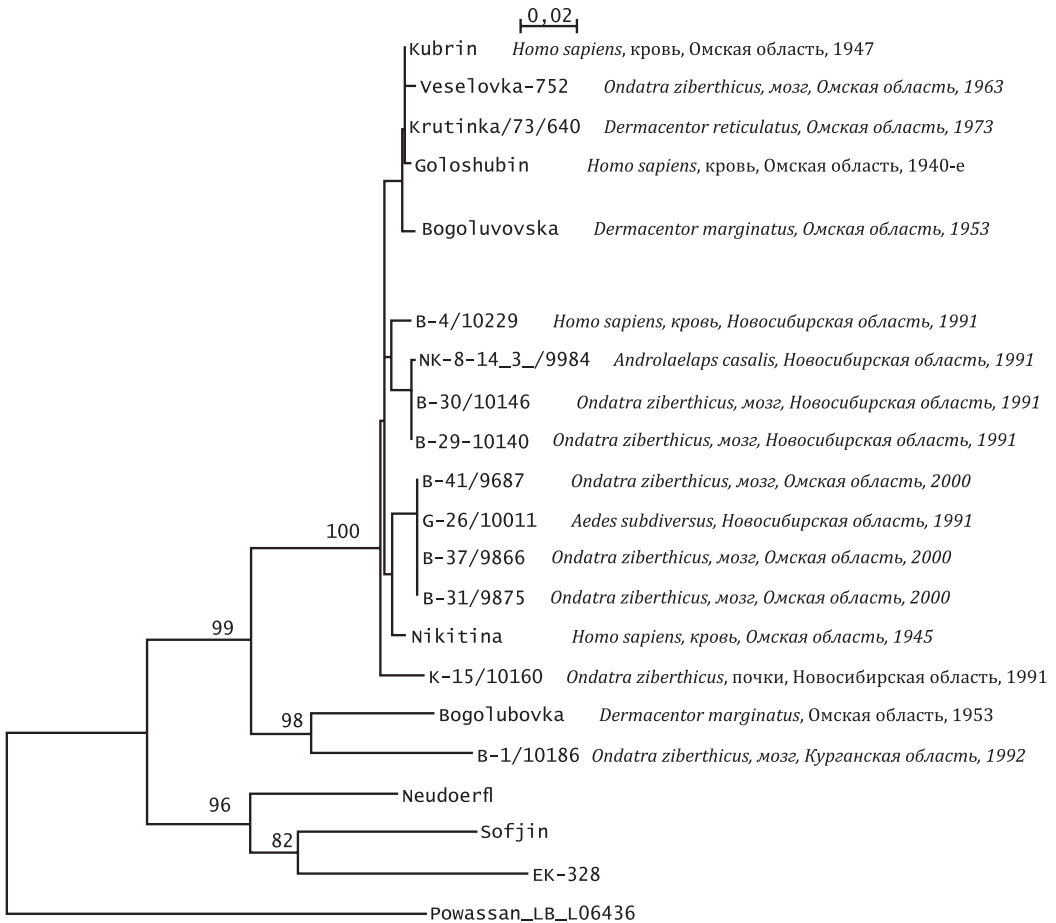


Рис. 15. Филогенетический анализ штаммов вируса ОГЛ [193].

Относительно времени дивергенции вируса ОГЛ от общего ствола вирусов млекопитающих, переносимых клещами, В.Б. Локтев [116], сопоставляя уровни генетических различий генотипов вирусов КЭ и ОГЛ (рис. 16), высказал предположение, что процесс отделения последнего имеет более длительную историю. Так, по данным этого автора, для основных генотипов вируса КЭ характерна гомология структуры геномов на уровне 82,7–95,2 %, которые соответствуют 1700–2100 годам дивергенции. Уровень их гомологии с вирусом ОГЛ равен 80–82 %, т.е. несколько выше, что указывает на большую давность появления этого вируса по сравнению с генотипами вируса КЭ. Аналогичные данные приводятся в работе D.M. Heinze, E.A. Gould, N.L. Forrester [367], посвященной эволюции вирусов, переносимых клещами, где показано, что вирус ОГЛ отделился от основного ствола этой группы флавивирусов примерно на 1500 лет раньше, чем вирус КЭ.

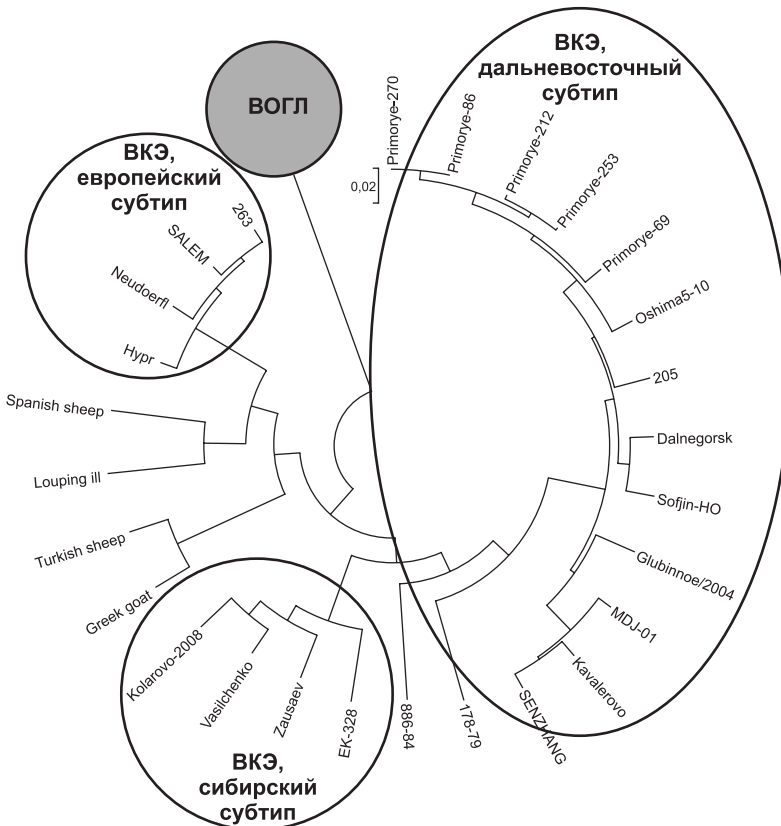


Рис. 16. Взаимоотношения генотипов вируса КЭ (ВЕЭ) и вируса ОГЛ (ВОГЛ) [116].

**Экология вируса ОГЛ.** Результаты исследований, проведенных в первые годы изучения ОГЛ, убедительно продемонстрировали важную роль иксодовых клещей рода *Dermacentor* – *D. pictus (reticulatus)* и *D. marginatus* (рис. 17) – в

сохранении и передаче вируса. Вирус передается потомству клещей с помощью как трансфазового, так и трансовариального механизмов. В 1940-е годы в северной и южной лесостепи Западной Сибири отмечали высокую численность этих видов клещей и их спонтанную инфицированность вирусом ОГЛ. В качестве основных прокормителей преимагинальных стадий клещей выступала узкочерепная полевка (*Microtus gregalis* Pall), половозрелых особей – суслики, хомяки, зайцы, некоторые птицы (вороны, грачи, выпи). Вирус обладает высокой жизнеспособностью в воде водоемов (18–20 ч в летнее время), что способствует легкому инфицированию алиментарным путем млекопитающих околородного комплекса водоемов. Описаны многочисленные эпизоотии среди этих животных (особенно ондатр), их высокая чувствительность к вирусу ОГЛ, показана возможность заражения людей при контакте с ними.

По данным В.В. Якименко [238], во второй половине XX в. экология вируса ОГЛ претерпела существенные изменения. В результате антропогенных изменений окружающей среды, выразившихся в сокращении естественных лугостепных ландшафтов и росте пахотных земель, на эндемичных территориях произошла смена доминирующих видов клещей: если в 1940-е годы абсолютно преобладал клещ *D. reticulatus*, а вид *I. persulcatus* практически не встречался, в 1960-е годы численность таежного клеща постепенно возросла, в 1970-е годы она составляла уже 60 % всех сборов, а в 1980–1990-е – около 70 %. Изменилась и структура населения мелких млекопитающих – прокормителей личиночных и нимфальных стадий клещей: доминирующим видом стала красная полевка, возросли доли рыжей полевки и полевой мыши [130]. Показаны низкая инфицированность иксодовых клещей вирусом ОГЛ и редкость возникновения случаев болезни у людей с трансмиссивным путем передачи возбудителя. Все это свидетельствует о снижении роли иксодид в современной циркуляции вируса ОГЛ. Функционирование активных водных очагов омской геморрагической лихорадки было причиной различных спекуляций относительно вероятности происхождения вируса ОГЛ от вируса КЭ в результате адаптации последнего к новому хозяину – ондатре, искусственно интродуцированной в западно-сибирскую лесостепь в конце 1920-х годов. Однако, как уже отмечалось выше, это маловероятно, так как в соответствии с современными исследованиями эволюционный возраст вируса ОГЛ достигает (или, возможно, даже превышает) двух тысячелетий. Интересными являются данные [189, 236, 237] об изоляции вируса ОГЛ от гамзовых клещей (убежищный комплекс), паразитирующих на ондатрах, водяных полевках, водяных крысах, а также от гидрокарин, что может свидетельствовать о существовании весьма сложных механизмов сохранения и распространения вируса в природе.

Говоря об устойчивой резервации вируса ОГЛ в природном очаге и восстановлении его популяции после разлитых эпизоотий, сопровождающихся гибелью значительного числа ондатр, В.К. Ястребов и В.В. Якименко [241] подчерки-



вают значение метаксеноза вируса. Согласно данным этих авторов, метаксеноз вируса ОГЛ можно представить следующим образом: ондатра → иксодовые клещи; иксодовые клещи → ондатра; ондатра → водяная полевка; водяная полевка → ондатра; ондатра → гидробионты (*Hydrocarinae*); гамазовые клещи → ондатра; гамазовые клещи → водяная полевка; ондатра → полевка-экономка; ондатра → вода; комары → колониальные птицы; ондатра → растения и т.д.

**Эпидемиология.** Омская геморрагическая лихорадка была описана как классическая природно-очаговая инфекция, вызываемая флавивирусом комплекса клещевого энцефалита, инфицирующего человека в результате укусов клещей рода *Дермацентор* (*D. reticulatus* и *D. marginatus*). Природные очаги ОГЛ захватывают территорию южной и северной, богатой озерами, лесостепи Западной Сибири, Южного Урала и, вероятно, Северного Казахстана. Характерные ландшафты очагов – берега водоемов, болот и примыкающие к ним березово-осиновые колки. Для заболеваемости населения свойственна выраженная сезонность: первые случаи фиксируются в апреле, большая их часть приходится на май, а в июне их число постепенно сокращается. Вторая, меньшая по интенсивности, волна отмечается в августе – сентябре, что связано с сезонной активностью клещей – переносчиков инфекции. Однако подобный ход событий в настоящее время встречается достаточно редко, так как современная заболеваемость связана главным образом с промыслом ондатры и заражением человека контактным путем в процессе охоты и обработки шкур зверьков в октябре – январе. Описаны случаи аэрогенного заражения, в частности, среди научных сотрудников, работавших с инфицированным материалом. Вирус выделяется в большом количестве во внешнюю среду с мочой и испражнениями больных животных, что приводит к загрязнению воды, пищевых продуктов и заражению людей алиментарным путем.



Рис. 17. Клещи рода *Dermacentor* [75].

В 1945–1949 гг. заболеваемость ОГЛ составляла 1,5–5 на 100 тыс. населения. В дальнейшем уровень заболеваемости упал вплоть до единичных



случаев в 1970-х годах. В конце 1980–1990-х годов произошла активизация эпизоотических проявлений ОГЛ в Омской, Новосибирской, Курганской, Тюменской областях [23, 24], что повлекло за собой рост заболеваемости среди населения. Наиболее постоянной заболеваемостью в 1990-х годах отличались некоторые районы Новосибирской области, такие как Чановский, Венгеровский, Тарский, Усть-Тарский, где фиксировалось по несколько десятков случаев заражения. Как правило, доминировал нетрансмиссивный путь инфицирования людей, при непосредственном контакте с ондатрами. В 2000-е годы заболеваемость ОГЛ вновь снизилась. Так, в 2010 г. в РФ не было зарегистрировано больных этим заболеванием.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Патогенез изучен недостаточно. В организм человека вирус проникает через место укуса клеща или мелкие повреждения кожи, инфицированной при контакте с ондатрой или другими грызунами. На месте входных ворот инфекции первичного аффекта не бывает. Вирус проникает в кровь, гематогенно разносится по всему организму и поражает преимущественно центральную и вегетативную нервную систему, эндотелий сосудов и надпочечники [491].

Патоморфологические изменения сходны с таковыми при других геморрагических лихорадках. При патологоанатомическом вскрытии умерших от омской геморрагической лихорадки выявляют полнокровие и отек головного и спинного мозга, серозно-геморрагический менингит и очаговый энцефалит, характерны мелкие кровоизлияния и некрозы. Поражаются также симпатические ганглии шеи, солнечное сплетение, межпозвоночные узлы периферических нервов. После перенесенной болезни развивается стойкий иммунитет [312].

#### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** А98.1. Омская геморрагическая лихорадка.

**Клиническая классификация** (табл. 4).

Таблица 4

#### *Клиническая классификация омской геморрагической лихорадки [79]*

| Клиническая форма   | Тяжесть течения                              | Характеристика течения  |
|---|--|---|
| – типичная (геморрагическая);<br>– атипичная (без геморрагических проявлений) | – легкое;<br>– средней тяжести;<br>– тяжелое | – острое;<br>– острое рецидивирующее (с повторной температурной волной) |

В связи со спорадическим характером заболеваемости общепринятая клиническая классификация не разработана. В зависимости от выраженности интоксикации, степени поражения ЦНС выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

**Клиническая картина.** Клиническое описание омской геморрагической лихорадки было сделано местными врачами в Омской области в 1940–1945 гг. [79].

Инкубационный период варьирует от 3 до 5 дней. Продромальные явления не характерны. Начало заболевания острое. Внезапно повышается температура тела до 39–40 °С, появляются общая слабость, разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах всего тела. Больные заторможены. Характерна поза на боку с запрокинутой назад головой. У таких больных отмечаются нестойкие менингеальные симптомы, явления менингизма. У части больных может развиваться менингит или менингоэнцефалит. Температура тела держится на высоком уровне 3–4 дня, затем медленно литически снижается к 7–10-му дню болезни. Лихорадочный период длится 5–10 дней. У половины больных наблюдаются повторные волны лихорадки, чаще на 2–3-й нед. от начала болезни. Общая длительность болезни от 2 нед. до 1 мес. [491].

При осмотре уже с 1–2-го дня болезни почти у большей части больных появляется экзантема в виде розеолезных или геморрагических элементов (рис. 18, 19). Реже наблюдаются легочные, кишечные, маточные кровотечения, кровотечения из носоглотки. Кожа лица, шеи и груди гиперемизирована, лицо одутловатое. Сосуды склер инъецированы, нередко субсклеральные кровоизлияния. На местах обильной геморрагической сыпи могут наблюдаться обширные участки некроза. Отмечается снижение артериального давления, глухость тонов, возможны брадикардия, дикротия пульса и отдельные экстрасистолы. Примерно у 30 % больных развиваются атипичные вирусные мелкоочаговые пневмонии и бронхиты.



Рис. 18. Клинические проявления омской геморрагической лихорадки [66].



Рис. 19. Геморрагический синдром [72].

клинические проявления (острое начало, экзантема, геморрагический синдром).

Дифференцируют от других геморрагических лихорадок, клещевого энцефалита, лептоспироза. В отличие от других геморрагических лихорадок при ОГЛ часто наблюдаются атипичные пневмонии и менингеальный симптомокомплекс [312].

**Лечение и прогноз.** Больным показан строгий постельный режим. Диета без ограничения белка и соли, обогащенная витаминами группы В и С. Специфическое лечение не разработано. Назначают препараты, тонизирующие сосудистую стенку – рутин, аскорбиновую кислоту, кальция глюконат. При органных кровотечениях рекомендуют введение свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы, альбумина, эpsilon-аминокапроновой кислоты, викасола [364]. При среднетяжелом и тяжелом течении болезни усиливают инфузионную терапию путем внутривенного введения 5%-ного раствора глюкозы, изотонического раствора хлорида натрия, гемодеза. При развитии инфекционно-токсического шока, сосудистой недостаточности, менингоэнцефалита, тромбгеморрагического синдрома лечение дополняют преднизолоном 2–10 мг/кг веса в сутки в течение 3–7 дней. При бактериальных осложнениях, которые могут развиваться вторично вследствие некроза тканей в местах кровоизлияний, вводят антибиотики.

Прогноз заболевания благоприятный, летальность в условиях спорадической заболеваемости менее 1 %.

#### **Лабораторная диагностика.**

**Вирусологические методы.** Вирус выделяют из крови пациента в остром периоде болезни, из секционного материала, суспензий клещей, органов и крови диких или экспериментальных животных путем внутримозгового и периферического заражения новорожденных белых мышей или клеточных культур (фибробласты куриного эмбриона, клетки почки эмбриона свиньи и др.). В качестве вирусосодержащего материала используют суспензию мозга мышей, забитых с признаками развившейся экспериментальной инфекции, или культуральную жидкость, слитую после зафиксированной по цитопатическому эффекту или другим критериям репродукции вируса. Для первичной идентификации вируса применяют реакцию торможения гемагглютинации (РТГА), с помощью которой устанавливают его групповую специфичность. Определение видовой

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** В общем анализе крови отмечается лейкопения (1500–3000 в 1 мкл), нейтрофилез со сдвигом влево, тромбоцитопения, замедление СОЭ. В клиническом анализе мочи возможна преходящая протеинурия.

При диагностике учитывают данные эпидемиологического анамнеза, факт нападения клещей, контакты с грызунами и

принадлежности проводят, используя реакцию связывания комплемента (РСК) и реакцию нейтрализации (РН). В некоторых случаях для получения надежных результатов видового типирования применяют реакцию диффузионной преципитации в агаре (РДПА) с перекрестно адсорбированными иммунными сыворотками к близкородственным вирусам комплекса КЭ.

**Молекулярно-биологические методы.** Кровь больных, органы и кровь животных, клещи могут быть исследованы на присутствие РНК вируса ОГЛ с помощью метода молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) со специфическими зондами, полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирования фрагмента или полного вирусного генома. Молекулярно-биологические методы отличаются высокой чувствительностью и специфичностью и по мере автоматизации процесса исследования и снижения его стоимости все больше входят в диагностическую практику.

**Серологические методы.** Для серологической верификации диагноза омской геморрагической лихорадки у больных берут парные сыворотки с интервалом в 2 нед. и исследуют их на прирост титра антител в одной из серологических реакций – РН, РТГА, РСК.

**Профилактика.** Комплекс профилактических мероприятий при ОГЛ включает специфические и неспецифические методы. В 1948–1949 гг. М.П. Чумаковым с сотрудниками института была разработана «мозговая» инактивированная формализированная вакцина, которая показала хорошую эффективность и безопасность. Так, из 12 973 иммунизированных в 1951 г. лиц, имеющих контакты с природными очагами ОГЛ, никто не заболел, в то время как среди 9 тыс. человек контрольной группы были отмечены случаи заболеваний. Однако вакцина не получила широкого и длительного применения из-за падения заболеваемости в последующие годы. В настоящее время для специфической защиты от вируса ОГЛ может быть использована вакцина против КЭ, профилактическое действие которой обеспечивается за счет перекрестной антигенной реактивности близкородственных вирусов ОГЛ и КЭ. Постэкспозиционная экстренная профилактика может осуществляться с помощью иммуноглобулина против клещевого энцефалита. Однако эффективность этих мер недостаточно ясна.

Неспецифическая профилактика состоит в использовании методов защиты от укусов клещей, являющихся общими при всех клещевых инфекциях: ношение специальной одежды при посещении природных очагов, правильный выбор мест стоянок, само- и взаимоосмотры, использование репеллентов и акарицидов. Учитывая возможность контактного, аэрогенного и алиментарного путей заражения, важно соблюдать правила гигиены и применять приемы техники безопасности во время нахождения на эндемичной территории – беречь от загрязнения питьевую воду и пищу, следить за чистотой рук, защищать органы дыхания и кожные покровы от возможного попадания вируса при обработке тушек ондатр.

## КИАСАНУРСКАЯ ЛЕСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Киасанурская лесная болезнь (КЛБ) – природно-очаговое заболевание, вызываемое вирусом КЛБ, передающееся преимущественно через укусы клещей и характеризующееся развитием тяжелой лихорадки с выраженным геморрагическим синдромом.

**История открытия.** В марте – апреле 1957 г. в Западной Индии, штат Майсур (с 1973 г. Карнатака), округ Шимаго, район Киасанурского тропического леса, возникла вспышка тяжело протекающей геморрагической лихорадки. Среди заболевших были люди (отмечена летальность 2–10 %) и дикие обезьяны (отмечена массовая гибель). Как выяснилось, эпизоотии среди обезьян и заболеваемость местного населения связаны между собой. Заболевание получило название киасанурской лесной болезни. В этом же году Т.Н. Work и Н. Trapido [559] установили этиологию инфекции: от больных людей и обезьян в течение 2 нед. ими было выделено 35 штаммов вируса.

**Этиология.** Возбудителем заболевания является **вирус киасанурской лесной болезни** (англ.: Kiasanur forest disease virus, KFDV), входящий в состав семейства Flaviviridae, род *Flavivirus*, группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами (комплекс клещевого энцефалита). Вирус обладает свойствами типичными для этой группы вирусов: размер вириона около 40 нм, состоит из однонитевой молекулы РНК положительной полярности, ассоциированной с капсидным белком С, суперкапсидной двуслойной липидной оболочки, куда встроены белок оболочки – гликопротеин Е – и мембранный белок М. Помимо человека вирус патогенен для макак (*Macaca radiata*) и лангуров (*Presbytis extellus*), при экспериментальном заражении – для новорожденных и молодых белых мышей.

Будучи членом группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами, вирус КЛБ обладает антигенным сходством с этими вирусами, однако в серологических тестах выявляются различия, которые следует квалифицировать как видовые (табл. 5).

Таблица 5

Перекрестная реакция нейтрализации вирусов комплекса КЭ [55]

| Вирус      | Иммунная сыворотка |     |        |     |
|------------|--------------------|-----|--------|-----|
|            | КЭ, Софьин         | ШЭО | Негиши | КЛБ |
| КЭ, Софьин | 10                 | 7   | 6      | 7   |
| ШЭО        | 10                 | 9   | 8      | 8   |
| Негиши     | 4                  | 7   | 9      | 7   |
| КЛБ        | 6                  | 7   | 8      | 9   |

Примечание. ШЭО – шотландский энцефаломиелит овец. Титр сыворотки: 1 : 640–6; 1 : 2560–8; 1 : 10240–10; 1 : 1280–7; 1 : 5120–9. Первичная структура генома вируса КЛБ была расшифрована К. Venugopal et al. [546].

Оценка уровней дивергенции вируса КЛБ и трех генотипов вируса КЭ показывает более существенные его отличия по сравнению с вирусами ШЭО, греческого энцефалита коз (ГЭК), испанского энцефалита овец (ИЭО), Негиши, ОГЛ, Лангат [59] (табл. 6).

ТАБЛИЦА 6

Гомология нуклеотидных последовательностей гена белка E флавивирусов млекопитающих, переносимых клещами, %

| Вирус              | КЭ, ДВ<br>субтип | КЭ,<br>евр.<br>субтип | КЭ,<br>сиб.<br>субтип | ШЭО       | ГЭК       | ИЭО       | Негиши    | ОГЛ       | Лангат    | КЛБ      |
|--------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| КЭ, ДВ<br>субтип   | *                |                       |                       |           |           |           |           |           |           |          |
| КЭ, евр.<br>субтип | 85               | *                     |                       |           |           |           |           |           |           |          |
| КЭ, сиб.<br>субтип | 85               | 85                    | *                     |           |           |           |           |           |           |          |
| ШЭО                | 83               | 87                    | 83                    | *         |           |           |           |           |           |          |
| ГЭК                | 83               | 86                    | 82                    | 84        | *         |           |           |           |           |          |
| ИЭО                | 82               | 87                    | 84                    | 90        | 84        | *         |           |           |           |          |
| Негиши             | 82               | 87                    | 83                    | 97        | 84        | 90        | *         |           |           |          |
| ОГЛ                | 81               | 82                    | 81                    | 79        | 81        | 81        | 79        | *         |           |          |
| Лангат             | 76               | 76                    | 76                    | 74        | 76        | 75        | 74        | 75        | *         |          |
| <b>КЛБ</b>         | <b>72</b>        | <b>74</b>             | <b>73</b>             | <b>73</b> | <b>73</b> | <b>74</b> | <b>73</b> | <b>72</b> | <b>73</b> | <b>*</b> |

Филогенетический анализ вируса КЛБ и других «клещевых» вирусов, включая генотипы вируса КЭ, показывает их генетическое родство и общность происхождения (рис. 20).

**Экология вируса КЛБ.** Эндемичная территория захватывает штат Майсур, округа Шимога и Северная Карнатака, зону тропических лесов. Резервуаром вируса в природе являются клещи *Haemaphysalis minuta*, *Haemaphysalis bispinosa*, *Haemaphysalis wellingtoni*, некоторые виды родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, у которых установлена трансвариальная и трансфазовая передача вируса [176]. С наибольшим постоянством вирус КЛБ выделяется от различных стадий метаморфоза клещей *Haemaphysalis spinigera*, максимальная численность которых фиксируется в период с января по июль. В циркуляции вируса активно участвуют обезьяны, среди которых отмечаются эпизоотии с высокой летальностью, а также крысы, мыши, землеройки, белки, летучие мыши, птицы. Домашний скот, подвергаясь нападениям зараженных клещей, переносит инаппарантную инфекцию. Так, у коров определяют наличие в крови антител к вирусу КЛБ.

**Эпидемиология.** Рост заболеваемости среди людей обычно совпадал с эпизоотиями и падежом обезьян. Первые случаи возникали в январе, пик



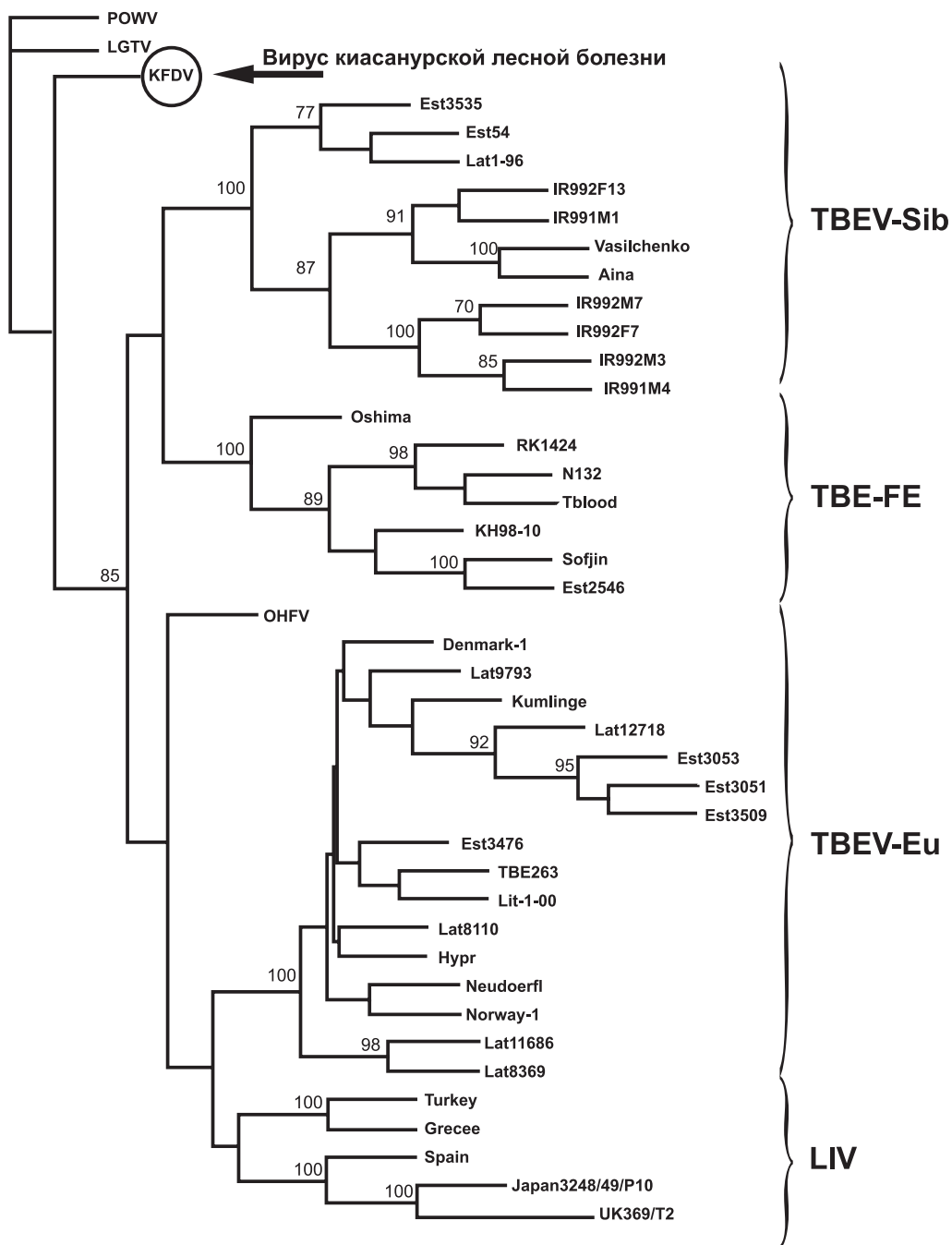


Рис. 20. Филогенетическое древо группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами [509].

TBEV-Sib – сибирский субтип вируса КЭ; TBEV-FE – дальневосточный субтип вируса КЭ; TBEV-Eu – европейский субтип вируса КЭ; LIV – шотландский энцефаломиелит овец; OHFV – вирус омской геморрагической лихорадки; KFDV – вирус КЛБ (взят в окрестности); LGTV – вирус Лангат; POWV – вирус Повассан.

заболеваемости наступал в апреле – мае, в июне число случаев уменьшалось. В межэпидемический период (с сентября по январь) отмечались лишь спорадические заболевания у людей, работавших в лесу и пострадавших от укусов клещей. Преимущественный возраст заболевших – 20–40 лет. Помимо трансмиссивного пути заражения человека, предполагается возможность инфицирования контактным, аспирационным и алиментарным путями. Описано большое число случаев заражения медицинского и лабораторного персонала при попадании инфицированной крови пациентов на незащищенные кожные покровы и слизистые оболочки.

В течение многих лет случаи заболеваний КЛБ в Индии отсутствовали, однако в 1983 г. было зафиксировано 1555 больных, из которых 150 умерли. В дальнейшем ежегодно регистрировали до 1 тыс. случаев болезни. Подъем заболеваемости связывают с интенсивной рубкой леса, вследствие которой возросла численность выпасающегося скота и клещей *Haemaphysalis spinigera*, в том числе инфицированных вирусом КЛБ.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Патогенез киасанурской лесной болезни и омской геморрагической лихорадки сходен. В его основе лежит поражение вирусом эндотелия сосудов, преимущественно микроциркуляторного русла. Это сопровождается развитием геморрагического синдрома и органными проявлениями за счет нарушения микроциркуляции в коже, оболочках мозга, легких, почках, надпочечниках. Закономерно развитие инфекционно-токсического шока, выраженность которого определяет тяжесть течения заболевания [372].

У больных, погибших от киасанурской лесной болезни, обнаруживают множественные точечные кровоизлияния в веществе и оболочках мозга, плевральных листках, кишечнике, печени. Часто наблюдаются массивные кровоизлияния в корковое и мозговое вещество почек. В легких развиваются очаговые пневмонии с преобладанием в экссудате эритроцитов [243]. Гистологические исследования обнаруживают дистонические изменения сосудов, деструкцию мелких капилляров, очаговую гепатоцеллюлярную дегенерацию, жировой гепатоз и некроз клеток печени, эритрофагоцитоз, явления миокардита и энцефалита [357].

**Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** А98.2 Киасанурская лесная болезнь.

**Клиническая классификация** не разработана.

**Клиническая картина.** Инкубационный период киасанурской лесной болезни длится от 3 до 8 дней. Болезнь начинается остро – с внезапного повышения температуры, нарастающих явлений интоксикации: озноба, головной боли, миалгий. Беспокоят боли в глазах, ретинит, конъюнктивит. Могут наблюдаться рвота, диарея, боли в животе. При осмотре отмечают гиперемия лица, генерализованная лимфаденопатия. При развитии пневмонии летальность возрастает до 10 %. Геморрагический синдром сопровождается

появлением геморрагий на коже, слизистых, развитием кровотечений изо рта, носа, желудочно-кишечного тракта. В 50 % случаев отмечается увеличение печени, желтуха не характерна. Со стороны сердечно-сосудистой системы определяются глухость тонов, брадикардия, гипотония. Могут наблюдаться симптомы вирусного менингита и менингоэнцефалита. Развитие судорожного синдрома, часто сопровождающегося геморрагическим отеком легких, является неблагоприятным прогнозом. Характерно 2-волновое течение заболевания. Вторая волна лихорадки возникает на 2–3-й нед. заболевания, возвращаются все симптомы. Период реконвалесценции может длиться от несколько недель до месяцев. У больных отмечаются слабость, адинамия, головная боль [243].

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** В периферической крови выявляются лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Изменения в общем анализе мочи носят неспецифический характер. Дифференциальную диагностику проводят с клещевым энцефалитом и другими геморрагическими вирусными лихорадками [372]. Схожесть клинической симптоматики киасанурской лесной болезни и омской геморрагической лихорадки не позволяет клинически дифференцировать эти заболевания. В этом случае особое значение приобретают эпидемиологический анамнез, географическая разобщенность очагов и специфическая лабораторная диагностика. В отличие от геморрагических лихорадок Конго-Крым, Марбурга, Эбола, желтой лихорадки при киасанурской лесной болезни желтухи кожных покровов и склер не наблюдается. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом протекает с клинико-лабораторными признаками поражения почек, чего не бывает при киасанурской лесной болезни [312].

**Лечение и прогноз.** Специфическое лечение киасанурской лесной болезни отсутствует. Проводят патогенетическую и симптоматическую терапию по аналогии с омской геморрагической лихорадкой. Летальность по данным разных авторов от 0,5 до 9 % [450].

**Лабораторная диагностика.** Выделение вируса КЛБ производят в сроки с 1-го по 5-й дни с использованием новорожденных и молодых (5–6 г) белых мышей, развивающихся куриных эмбрионов, а также клеточных культур, приготовленных из куриных и свиных эмбриональных тканей. Для идентификации вируса применяют реакции нейтрализации (РН), торможения гемагглютинации (РТГА), связывания комплемента (РСК), реакцию диффузионной преципитации в агаре (РДПА). Вирусная РНК может быть выявлена с помощью методов молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (разработаны специфичные дезоксиолигонуклеотидные зонды), полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирования.

Специфические антитела выявляют в сыворотке крови людей или животных с помощью РТГА, РСК, РН.

**Профилактика.** Комплекс профилактических мероприятий включает акарицидные обработки местности, борьбу с грызунами, использование индивидуальных средств защиты от присасывания клещей (защитная одежда,

применение репеллентов и акарицидов). В Индии разработана и успешно применяется специфическая вакцина против КЛБ. Вакцина КЭ не эффективна.

## КОНГО-КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Конго-Крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ) – острая вирусная природно-очаговая инфекция, передаваемая иксодовыми клещами, характеризующаяся обширным нозоареалом и развитием у человека заболевания с геморрагическим синдромом и высокой летальностью (10–50 %).

**История открытия.** В 1944 г. и в последующие 2 года в весенне-летний период в степных районах Крыма среди населения и военнослужащих наблюдали ранее не регистрировавшееся острое лихорадочное заболевание, протекающее в ряде случаев с геморрагическим синдромом. Летальность в 1944 г. составила 8 %. Многие больные отмечали присасывание клещей. В 1944–1946 гг. в Крыму работали комплексные экспедиции Всесоюзного института экспериментальной медицины им. М. Горького АМН СССР с активным участием военных врачей. По результатам исследований М.П. Чумаковым [215] было впервые научно обосновано существование самостоятельного природно-очагового заболевания человека, получившего название «крымская геморрагическая лихорадка» (КГЛ), установлены вирусная природа заболевания и трансмиссивный путь передачи посредством иксодовых клещей *Hyalomma marginatum marginatum* Koch.

В другом районе бывшего СССР – республиках Средней Азии и Казахстане – во второй половине 1940-х и начале 1950-х годов были выявлены случаи острой лихорадочной болезни с выраженным тяжелым геморрагическим синдромом и высокой летальностью. Заболевания возникали в течение весеннего и летнего сезонов и отличались чрезвычайной контагиозностью, частыми случаями внутрисемейных и внутрибольничных заражений [84, 134, 208]. Особенности эпидемиологии и клиники заболевания явились основанием для предположения об их нозологической самостоятельности, вследствие чего возникли такие названия как «узбекская геморрагическая лихорадка» и «среднеазиатская геморрагическая лихорадка». В результате исследований с использованием различных экспериментальных моделей (белых мышей, морских свинок, кроликов, кошек, куриных эмбрионов) была показана вирусная этиология узбекской геморрагической лихорадки.

В 1950-е и 1960-е годы случаи крымской геморрагической лихорадки были выявлены в ряде регионов юга Европейской России (Астраханская, Ростовская области, Краснодарский и Ставропольский края). В этот период под руководством М.П. Чумакова проводились исследования, благодаря которым была воспроизведена устойчивая репродукция вируса КГЛ в организме новорожденных белых мышей, репродукция некоторых клеточных культур, получены закрепленные в пассажах штаммы вируса. Это способствовало разработке

диагностических тестов для индикации и идентификации вируса, а также выявления специфических антител в сыворотке крови людей и животных.

В 1956 г. в Африке было зафиксировано лихорадочное заболевание, описанное как «лихорадка Конго» [505]. Возбудителем болезни оказался вирус, идентичный вирусу КГЛ. В дальнейшем природные очаги, вспышки и спорадические случаи заболевания, получившего название «конго-крымская геморрагическая лихорадка», были обнаружены на обширных территориях Южной Европы, Азии, ряда стран Африки.

**Этиология.** Возбудителем инфекции является вирус конго-крымской геморрагической лихорадки (англ.: congo-crimean hemorrhagic fever virus, CCHFV), относящийся к семейству Bunyaviridae, роду *Nairovirus* [322]. Вирионы



Рис. 21. Вирионы семейства Bunyaviridae (электронно-микроскопическая фотография) [76].

буньявирусов имеют сферическую форму, диаметр 80–110 нм (рис. 21), массу 300–400 МДа, плавучую плотность в градиенте CsCl – 1,20–1,21 г/см<sup>3</sup>, в градиенте сахарозы – 1,16–1,18 г/см<sup>3</sup> [176]. Вирус ККГЛ чувствителен к повышенной температуре: он полностью инактивировался при 60 °С в течение 10 мин, при кипячении – за 2 мин. Показана высокая чувствительность вируса к этиловому эфиру, хлороформудезоксихолату натрия, оптимальная рН среды – 7–9 [185].

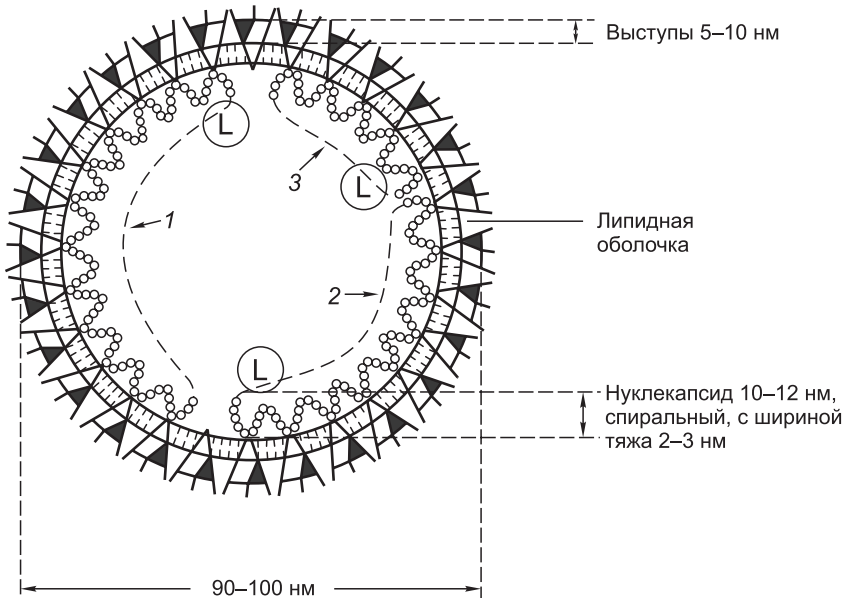


Рис. 22. Схематическое изображение структуры буньявируса [27].  
1 – L-РНК + (N+L)-белки; 2 – М-РНК + (N+L)-белки; 3 – S-РНК + (N+L)-белки.

В структуру вириона рода найровирусов входят нуклеокапсид, состоящий из трех сегментов одноцепочечной РНК негативной полярности, нуклеокапсидного белка N, нескольких копий белка L (транскриптазы) и липопротеиновая оболочка с шипиками, образованными поверхностными гликопротеинами G<sub>n</sub> и G<sub>s</sub> (рис. 22). Концы сегментов геномной РНК комплементарны, вследствие чего образуют кольцевую замкнутую форму [176, 282, 322]. Размер L-сегмента генома равен 12 200 нуклеотидам, он кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, М-сегмент размером 5360 н.о. кодирует оболочечные гликопротеины, S-сегмент (1670 н.о.) кодирует белок N [182].

**Репродукция вируса ККГЛ.** Поверхностный гликопротеин G<sub>n</sub> (прикрепительный белок) взаимодействует с клеточным рецептором. Вирус поглощается эндоцитозом и сливается с эндосомальными мембранами. С помощью полимеразы (L-белок нуклеокапсида) синтезируются плюс-цепи – иРНК. М-нить РНК кодирует синтез неструктурного белка NS<sub>m</sub>, гликопротеинов G<sub>n</sub> и G<sub>s</sub>. L-нить кодирует полимеразу, необходимую для репликации вирусной РНК. S-нить кодирует нуклеокапсидный белок N и неструктурные белки NS<sub>s</sub>, NS<sub>m</sub>. Репликация генома L-полимеразой обеспечивает новые матрицы. Гликопротеины оболочки синтезируются, гликозилируются в эндоплазматическом ретикулуме и поступают в аппарат Гольджи. Сборка вириона происходит почкованием через гладкую мембрану аппарата Гольджи. Выход вирионов – путем лизиса клетки или экзоцитозом.

Идентичность вирусов – возбудителей крымской геморрагической лихорадки, среднеазиатской геморрагической лихорадки и лихорадки Конго – была установлена на основании результатов исследования антигенного сходства изолятов из этих регионов [185, 217, 286]. Антигенная активность, патогенность вируса ККГЛ для лабораторных животных и способность размножаться в клеточных культурах изучены С.Е. Смирновой [185]. Ею установлено, что вирус продуцирует антигены, выявляемые с помощью ИФА, РСК, РДПА, МФА. Титры сахарозоацетоновых антигенов хорошо «разогнанных» в пассажах штаммов достигали в РСК 1 : 2560, в РДПА 1 : 4 – 1 : 32, в ИФА – в 50–100 раз выше по сравнению с РСК. При интрацеребральном или комбинированном интраперитонеальном и подкожном заражении у 1–2-суточных, 5-суточных молодых белых мышей массой 5–6 г, 1–2-суточных белых и хлопковых крыс через 4–7 сут развиваются вирусемия и характерная клиника в виде вялости, адинамии, клонических судорог и гибель в течение 2–6 ч либо параличи задних конечностей с последующей гибелью (у мышей с весом 5–6 г). У морских свинок и макак резус была выявлена вирусемия, клиника отсутствовала, в крови обнаруживались специфические антитела. Титр вируса при пассировании в организме новорожденных белых мышей у различных штаммов колебался от 6,5 до 8,3 lg ЛД<sub>50</sub>/мл, в организме новорожденных белых крыс – от 5,0 до 6,5 ЛД<sub>50</sub>/мл. Первичные, диплоидные и перевиваемые клеточные культуры из постнатальных и эмбриональных тканей человека, обезьян, свиней, овец,



хомяков, белых мышей и крыс были успешно использованы для репродукции вируса ККГЛ. При этом цитопатического действия вируса не отмечалось, но размножение его определяли по бляшкообразующей активности, образованию специфических цитоплазматических включений, накоплению вирусного антигена, выявляемого методом флюоресцирующих антител.

**Молекулярная эпидемиология.** В результате филогенетического анализа, основанного на структуре S-сегмента генома, выявлено семь субтипов вируса, отражающих их территориальную приуроченность (рис. 23).

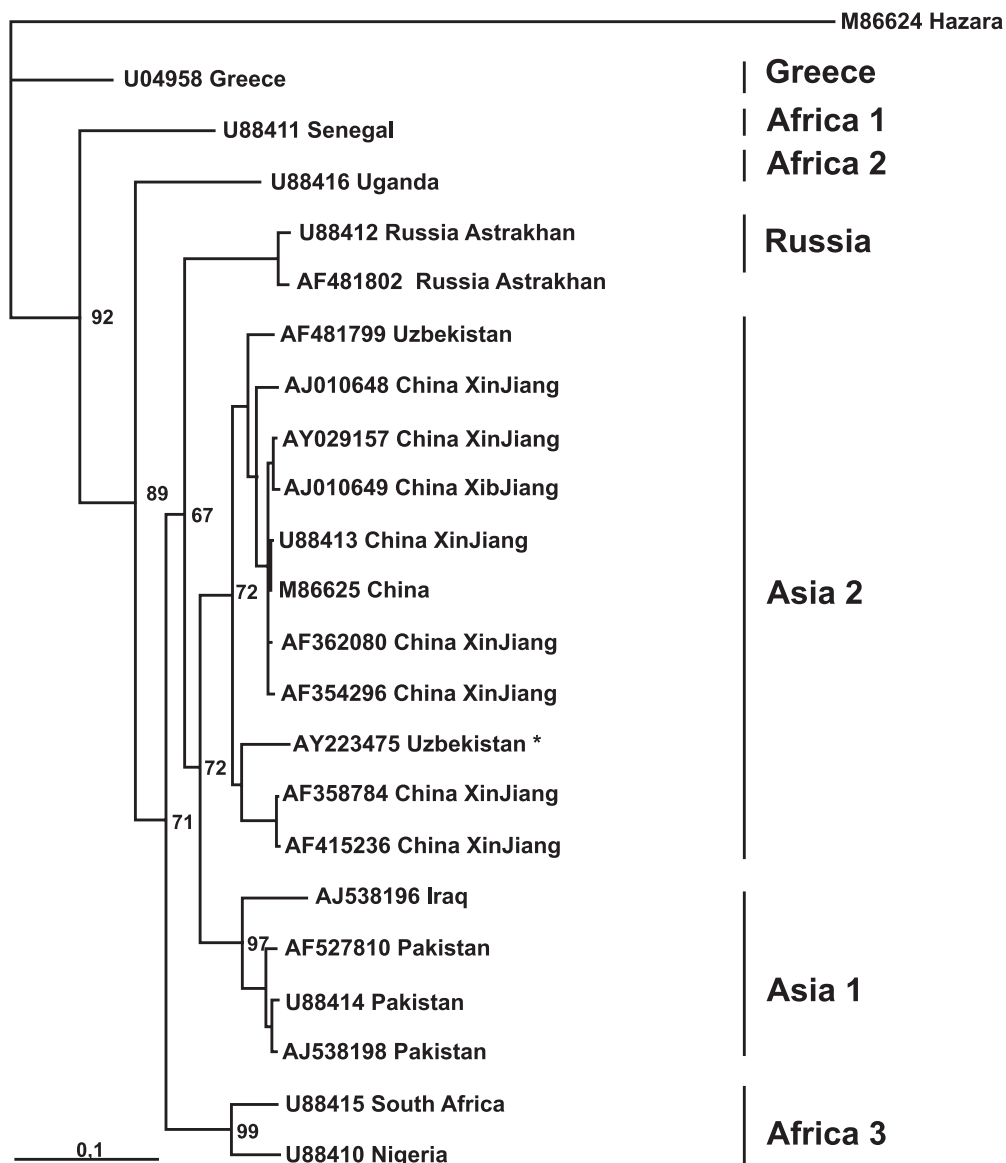


Рис. 23. Филогенетическое древо вируса ККГЛ [370].

С.В. Серегин с соавт. [182] изучили нуклеотидные и выведенные аминокислотные последовательности S-сегмента и кодируемого им нуклеокапсидного белка N всех известных ко времени исследования штаммов вируса ККГЛ. Было показано, что три российских и один болгарский штаммы объединяются в отдельную группу, которую авторы предложили именовать основной (или первой) европейской генетической группой. Эта группа разделяется на две подгруппы по географическому признаку: в одну входят штаммы из России, в другую – из Болгарии и других стран Юго-Восточной Европы. Единственный штамм из Греции, отличающийся от всех других изученных штаммов, по-видимому, является представителем другой европейской генетической группы. Все полевые штаммы из Казахстана обладали генетическим родством со штаммами, выделенными в Таджикистане, Узбекистане, Туркмении и Китае. Другая азиатская группа сложилась из штаммов, изолированных в Ираке и Пакистане. Азиатские штаммы, в отличие от европейских, формировали ряд подгрупп, что свидетельствовало о гетерогенности вирусной популяции. Авторами особо отмечен один полевой штамм из Казахстана, который показал генетическую близость с африканскими штаммами из Нигерии и Южной Африки. В рамках данного исследования высказывается предположение, что такой эффект обусловлен трансконтинентальным заносом вируса с мигрирующими птицами, которые могут переносить инфицированных вирусом клещей преимагинальных стадий развития. Учитывая, что описанный феномен расходится с данными о формировании филогенетических групп на основе географической общности, можно думать, что он не играет заметной роли в эволюции вируса ККГЛ.

Значительный интерес представляют данные о различиях в кластеризации штаммов при филогенетическом анализе S- и M-сегментов генома вируса ККГЛ [371]. Перестановки штаммов вируса, обнаруживаемые на дендрограммах, являются свидетельством реассортации сегментов в ходе смешанной инфекции в переносчиках и их прокормителях.

**Экология вируса ККГЛ.** Очаги вируса ККГЛ в природе поддерживаются многими видами иксодовых клещей, относящимися главным образом к семейству Amblyomminae. Наибольшая роль в сохранении и передаче вируса принадлежит клещам рода *Hyalomma*: в регионах Южной России и на Украине это *H. marginatum* (рис. 24), в Казахстане – *H. asiaticum*, в Средней Азии – *H. anatolicum* и *H. detritum* [176]. По данным С.Е. Смирновой [185], изучившей с помощью биопробы на новорожденных белых мышах, иммуноферментного анализа и метода флюоресцирующих антител инфицированность вирусом ККГЛ более 55 тыс. клещей разных видов, собранных в Ростовской и Астраханской областях, Ставропольском крае, Республике Калмыкия, Крыму и Болгарии в 1968–2000 гг., спонтанная зараженность вирусом была обнаружена чаще всего у клещей *H. marginatum*, но также у таких видов, как *I. ricinus*, *Haem. punctata*, *R. bursa*, *R. sanguineus*, *R. rossicus*, *D. marginatus*. В азиатских очагах (Таджикистан, Туркмения, Азербайджан, Казахстан) при исследовании около 21 тыс. клещей в



Рис. 24. Клещ *Hyalomma marginatum marginatum* [71].

1968–1976 гг. вирус ККГЛ зафиксирован в следующих видах: *H. marginatum*, *H. asiaticum*, *H. dromedarii*. В Африке (Нигерия, Сенегал, Сомали, Эфиопия, Уганда, Кения) вирус ККГЛ выделяли из клещей *H. m. turanicum*, *H. m. rufipes*, *H. anatolicum*, *H. an. excavatum*, *H. impeltatum*, *H. impressum*, *H. truncatum*, *Ambyiomma variegatum*, *Boophilus calcaratus*, *B. microplus* [176].

Изучение естественных резервуаров вируса ККГЛ выявило широкий спектр диких и домашних животных. Неполовозрелые формы клещей прокармливаются главным образом на диких мелких млекопитающих, в то время как имагинальные стадии – на домашних животных. Еще в период первых экс-

педиционных работ в Крыму [217] в качестве позвоночного хозяина вируса был установлен заяц-русак. В дальнейшем исследование диких животных на присутствие специфических антител к вирусу ККГЛ показало участие в циркуляции вируса в европейских очагах (Астраханская область, Крым, Болгария), помимо зайца-русака, ушастого ежа, малой белозубки, обыкновенной полевки, лесной мыши, а в азиатских очагах (Таджикистан, Туркмения, Иран) – тонкопалого суслика, домовой мыши, персидской песчанки, рыжеватой пищухи, степной черепахи. Из числа домашних животных антитела к вирусу ККГЛ обнаруживали чаще всего у лошадей, коров, овец, коз, верблюдов. Доля иммунных животных достигала 26,2 % (ослы в азиатском регионе) [185]. Очевидно, домашние животные – это основной резервуар вируса среди позвоночных. Тем не менее птицы также играют определенную роль в экологии вируса, являясь прокормителями преимагинальных фаз развития клещей. Показано, что нимфы и личинки *Hyalomma marginatum* активно прокармливаются на грачах, полевых воробьях, сизоворонках, хохлатых жаворонках [16]. Полагают, что птицы разносят зараженных вирусами клещей во время кормовых кочевок и сезонных миграций [119]. На рис. 25 показана схема циркуляции вируса ККГЛ в природном очаге и пути инфицирования человека.

**Эпидемиология.** Основной путь передачи вируса ККГЛ в европейских и азиатских очагах реализуется в ходе контактов людей с клещами в период весенне-летних сельскохозяйственных работ. Чаще болеют сельские жители в возрасте от 20 до 60 лет. Однако нередко встречаются внутрибольничные и семейные вспышки, возникающие в результате близких контактов с больными [212]. Кривая заболеваемости людей связана с динамикой численности и активности клещей в природе. По данным С.Е. Смирновой [185], одной из наи-

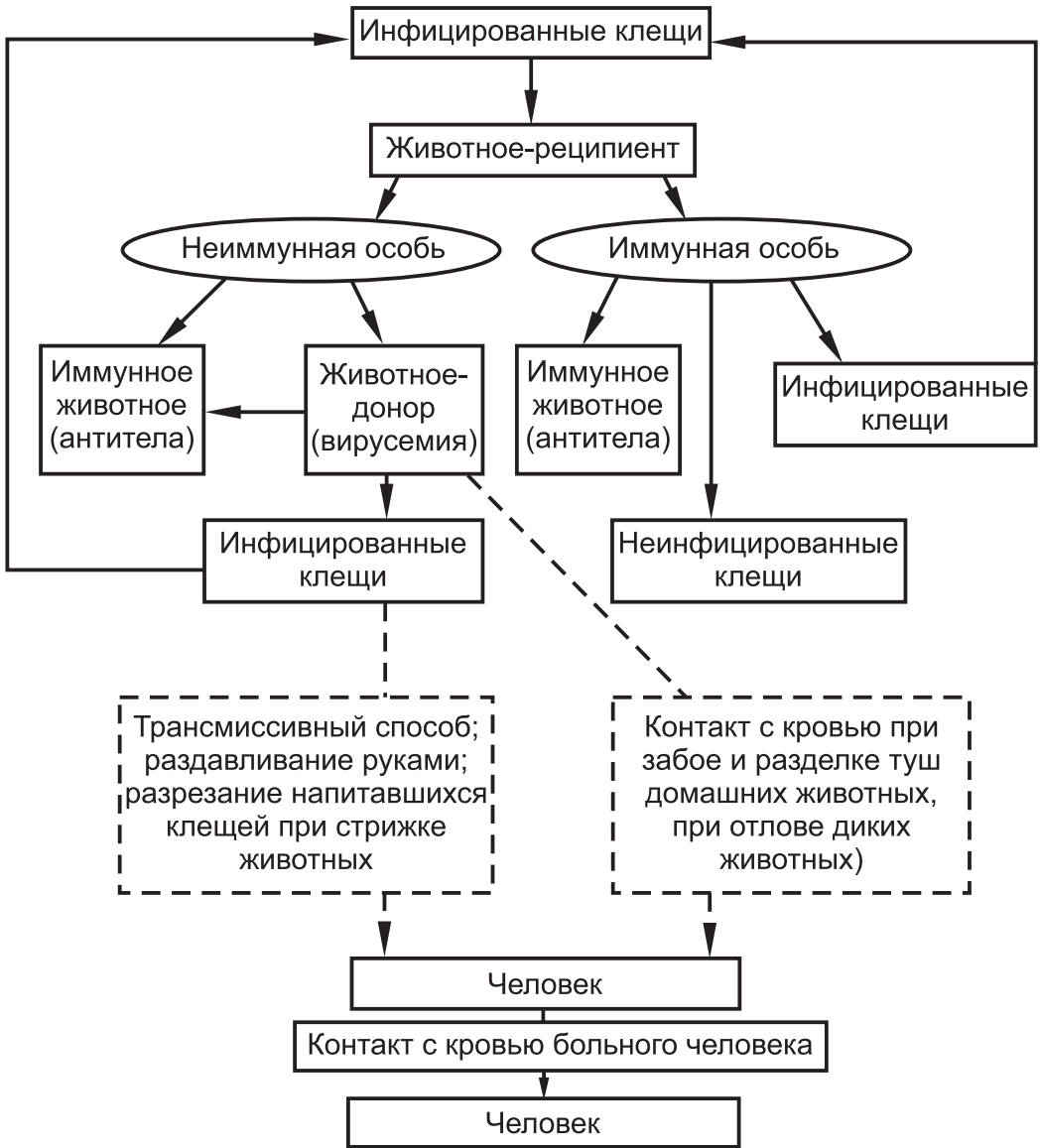


Рис. 25. Схема циркуляции вируса ККГЛ в природном очаге и возможные способы заражения человека [185].

более опасных ситуаций, в которых происходит заражение человека вирусом ККГЛ, является стрижка овец. Она производится, как правило, в апреле – мае, когда голодные клещи после зимовки активно нападают на животных-прокормителей. В результате тесного контакта с заклещевленными животными создаются благоприятные условия как для трансмиссивного заражения людей, так и для контактного заражения при удалении незащищенными

руками напитавшихся самок, их раздавливании или разрезании. Возможно заражение людей при «наползании» клещей, когда факт присасывания не был установлен. Описаны случаи заражения при контакте с кровью домашних животных при забое и разделке туш. Больные с кровотечениями могут явиться источником инфицирования и заболевания медицинского персонала. Зарегистрированы также случаи заболевания лабораторных работников при авариях, связанных с распылением вирусосодержащего материала. На карте (рис. 26) представлены ареалы клещей *Hyalomma* и вируса ККГЛ, а также нозоареал на Европейском, Азиатском и Африканском континентах.

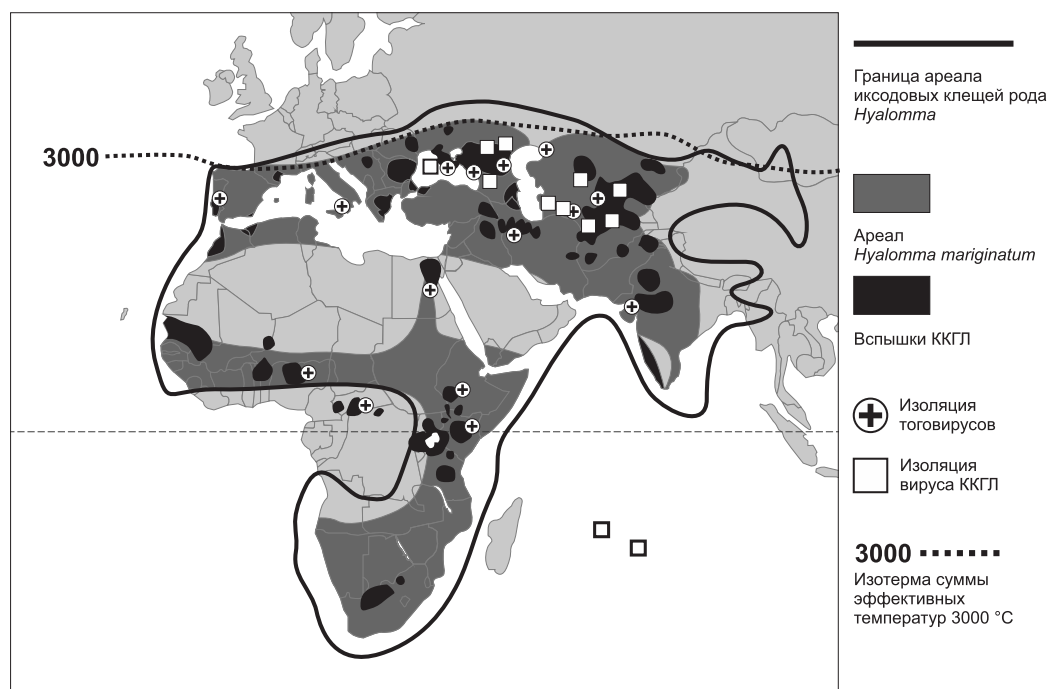


Рис. 26. Ареалы клещей *Hyalomma* и районы вспышек ККГЛ [176].

В Российской Федерации, начиная с 1999 г., отмечается резкий подъем заболеваемости в ряде регионов юга европейской части страны. Так, в Ростовской области на 01.01.2012 г. 38 территорий считались эндемичными по ККГЛ, что составляет 70 % площади региона [34]. За указанный выше период зарегистрировано 352 случая, или 50 % от всех случаев, учтенных в 1963–2011 гг. Летальность составила 4,2 %. Наиболее высокий уровень заболеваемости ККГЛ по РФ зафиксирован в Республике Калмыкия, где в 2006 г. он составил 23,7 %, постепенно снижаясь в последующие годы. С.П. Савченко [181] сообщает, что у 44,4 % больных отмечен геморрагический синдром, по тяжести течения преобладала среднетяжелая форма (69,7 %), у 30,3 % – тяжелая, летальность – 2,8 %. Согласно данным [92], в Ставропольском крае

активизация природного очага ККГЛ продолжается уже на протяжении 13 лет, что связано с высокой численностью и вирусофорностью иксодовых клещей. Начиная с 2009 г. динамика заболеваемости населения стабилизировалась, уровень ее снизился в 2008–2011 гг. в 3 раза, не регистрируются летальные случаи. Стойкие природные очаги функционируют на территории Волгоградской области [53]. С 1999 по 2011 г. здесь зарегистрировано 109 случаев, из них 9 (8,3 %) с летальным исходом.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Как и в случае других геморрагических лихорадок, патогенез заболевания до конца не изучен. Воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща или повреждения кожи при контакте с выделениями, содержащими кровь больного человека. В месте присасывания клеща изменений кожи не наблюдается. В основе патогенеза – развитие васкулита с поражением сосудов микроциркуляторного русла [484]. Первичное размножение вируса происходит в эндотелии сосудов, ретикулоэндотелиальной системе [298]. В дальнейшем развивается фаза вирусемии, определяющая возникновение общетоксического синдрома. Фаза гематогенной диссеминации приводит к развитию универсального васкулита, синдрома внутрисосудистого свертывания, что клинически проявляется геморрагиями и органами кровотечениями [180]. Высокая концентрация вируса в крови больного – прогностический признак тяжелого течения заболевания. Повреждение эндотелия сосудов, вызываемое непосредственно вирусом или феноменом комплемент-зависимой цитотоксичности, приводит в тяжелых случаях к развитию ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности и смерти [147, 325]. В патогенезе также особое место отводится поражению клеток гипоталамуса и костного мозга.

При вскрытии умерших обнаруживают множественные кровоизлияния в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, головного мозга. В меньшей степени геморрагический диатез захватывает ткани легких, почек, печени.

#### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** А98.0. Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго).

#### **Клиническая классификация** (табл. 7).

Таблица 7

*Клиническая классификация конго-крымской геморрагической лихорадки [79]*

| Клиническая форма                    | Тяжесть течения    |
|--------------------------------------|--------------------|
| – КГЛ с геморрагическим синдромом;   | – средней тяжести; |
| – КГЛ без геморрагического синдрома; | – тяжелое;         |
| – Инаппарантная форма                | – стертое;         |
|                                      | – легкое           |



**Клиническая картина.** Инкубационный период от 3 до 12 дней, в среднем 3–7 дней.



Рис. 27. Обширные геморрагии у больного конго-крымской геморрагической лихорадкой [65].



Рис. 28. Конго-крымская геморрагическая лихорадка [73].

На территории Крыма первое описание клинической картины лихорадки было сделано в 1945 г. военным врачом В.А. Колачевым. Заболевание отличается выраженной цикличностью клинических проявлений [126]. Начальный период продолжается 3–4 дня. Продромальный период отсутствует. Болезнь развивается остро. Температура повышается до 39–40 °С, появляются головная боль, озноб, миалгии, боли в животе, пояснице.

Наблюдаются гиперемия лица, шеи, груди, склерит, конъюнктивит. В тяжелых случаях на фоне общей интоксикации возникают тошнота, рвота, головокружение и нарушение сознания от супора до комы [13]. Период разгара совпадает с началом развития геморрагического синдрома различной степени выраженности (рис. 27, 28). Длительность периода разгара болезни – 2–4 дня. Неблагоприятный симптом – нормализация температуры на фоне усиления геморрагического синдрома. Состояние больного резко ухудшается. Отмечаются петехиальная сыпь на боковых поверхностях груди, животе, кровоизлияния на коже и слизистых оболочках. Наблюдается

повышенная кровоточивость десен, мест инъекций. Общая интоксикация проявляется приглушенностью тонов сердца, гипотонией, брадикардией. Со стороны ЦНС наблюдаются вялость, адинамия, спутанное сознание. Может быть двигательное возбуждение, галлюциноз. Часто положительны менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, Брудзинского). Закономерно увеличение печени, развитие желтухи. К предикторам тяжелого течения заболевания и летального исхода относятся: снижение числа тромбоцитов и уровня гемоглобина, повышение международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени, высокая активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови [148, 442]. Период реконвалесценции длительный и нередко растягивается на несколько месяцев [262].

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагностика основана на эпидемиологическом анамнезе (пребывание в природном очаге) и клинических признаках. Клинические особенности болезни: 2-волновая лихорадка, выраженный геморрагический синдром, бóльшая, чем при других вирусных геморрагических лихорадках, склонность к органным кровотечениям [126]. Дифференциальный диагноз проводят с другими геморрагическими лихорадками, лептоспирозом, менингококковой инфекцией. Из соматических заболеваний при невыраженных симптомах интоксикации ККГЛ дифференцируют с тромбоцитопенической пурпурой и геморрагическим васкулитом [180].

**Лечение и прогноз.** Госпитализация обязательна. Рекомендуются строгий постельный режим.

В связи с тяжестью течения заболевания и высокой летальностью поиски этиотропного лечения не потеряли своей актуальности до настоящего времени [39].

В историческом плане первые попытки применения этиотропного агента касались использования лошадиного гипериммунного гамма-глобулина [262]. Большое количество осложнений от введения гетерогенного белка лошади явилось причиной отказа от этого препарата. Естественной заменой ему стал внутривенный иммуноглобулин человека, получаемый из плазмы реконвалесцентов. При тяжелых случаях иммуноглобулин вводят внутривенно в возможно более ранние сроки заболевания в дозе 100–250 мл. Использование этого иммунопрепарата сдерживают его ограниченное производство и высокая стоимость. В соответствии с рекомендациями ряда отечественных авторов и Центра по контролю и предупреждению заболеваний США (CDC) в лечении заболевания необходимо использовать рибавирин по схеме 2000 мг в первые сутки и 1200 мг в последующие дни, длительностью 5–7 дней [211]. Вместе с тем имеется информация о неэффективности рибавирина в ряде стран Средиземного моря [288]. Предполагается, что в качестве лекарств следующего поколения могут быть использованы специфические «малые

интерферирующие РНК» [147]. Патогенетическая терапия аналогична другим геморрагическим лихорадкам (см.: Омская геморрагическая лихорадка). Летальность – 15–30 %, прогноз всегда серьезный [39].

**Лабораторная диагностика.** Современная лабораторная диагностика ККГЛ включает классические вирусологические и серологические методы, а также молекулярно-биологические тесты, которые дополняют друг друга и обеспечивают в итоге высокий уровень специфического выявления инфекции. Так как ККГЛ является природно-очаговой инфекцией, исследованию подвергают не только материалы от больных людей, но также материалы из природных очагов – переносчиков вируса, т.е. иксодовых клещей, и их прокормителей, т.е. диких и домашних животных.

Выделение вируса из крови (сгустка, плазмы) больных людей осуществляют с помощью метода биопробы на новорожденных белых мышах путем их внутримозгового заражения. Таким же образом изоляцию вируса проводят при исследовании суспензий клещей и материалов от теплокровных животных, для чего готовят 10%-ные суспензии печени, селезенки, почек, головного мозга, а также берут кровь.

Антиген вируса ККГЛ выявляют в этих же субстратах, используя следующие методы: иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА), метод флуоресцирующих антител (МФА), реакцию связывания комплемента (РСК). Что касается природных материалов, определение антигена проводят не только в суспензиях клещей и органов теплокровных, но и в суспензиях яйцекладок членистоногих и препаратах их слюнных желез.

Наличие РНК вируса ККГЛ тестируют с помощью полимеразной цепной реакции в модификации ОТ-ПЦР в цельной крови, сгустках, плазме крови пациентов, а также в суспензиях клещей и органах теплокровных животных.

Специфические антитела определяют в пробах сыворотки человека и теплокровных животных с помощью ИФА, МФА (IgM и IgG), а также РСК, РНГА, реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА).

**Профилактика.** Приоритетными направлениями в профилактике ККГЛ являются неспецифические меры: снижение численности основных переносчиков (клещей, мышевидных грызунов) и санитарное просвещение по вопросам личной безопасности в условиях риска заражения. Клещи рода *Hyalomma*, обитающие в аридных зонах, менее чувствительны к акарицидам и репеллентам по сравнению с клещами рода *Ixodes* – жителями лесных и лесостепных стадий. Борьба с клещами рода *Hyalomma* проводится во время их питания на скоте с использованием акарицидных препаратов в существенно более высокой концентрации, чем для клещей рода *Ixodes*. Осуществляются распахка и смена пастбищ, снижение численности врановых птиц. Обработка акарицидами природных биотопов используется в исключительных случаях при выявлении участков высокого риска нападения клещей на людей. По

данным О.М. Германт [36], эффективным средством индивидуальной защиты людей от клещей – переносчиков ККГЛ можно считать средство «Пикник Антиклещ», действующим веществом которого служат имипротрин, альфа-циперметрин и синергист МГК 264. Необходимо отметить, что длительность защитного действия этого препарата составляет только 3 сут, в то время как в отношении клещей рода *Ixodes* – 14 сут.

Для специфической профилактики ККГЛ в СССР под руководством академика М.П. Чумакова была создана убитая мозговая вакцина [196]. Испытания вакцины показали ее высокую эффективность и низкую реактогенность, однако практическое применение препарата не получило развития из-за резкого снижения заболеваемости. Вакцина против ККГЛ также разработана в Болгарии, где она успешно применялась в течение многих лет. Кроме того, в Болгарии был получен специфический иммуноглобулин с высокой профилактической и лечебной активностью [536, 545].

## РЕДКИЕ И МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

### ШОТЛАНДСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ ОВЕЦ (LOUPING ILL)

Заболевание регистрируется главным образом на Британских островах, известно с середины IX–X вв., вызывается одноименным РНК-содержащим вирусом, входящим в семейство Flaviviridae, группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами, и вызывающим характерное тяжелое заболевание центральной нервной системы у овец («вертячку овец» – «louping ill»). Вирусная этиология заболевания установлена в 1929 г. W.A. Poll. Вектор и природный резервуар вируса – клещи *I. ricinus*, которые прокармливаются на оленях, сернах, зайцах, куницах, мышевидных грызунах, землеройках, барсуках, ежах, белых куропатках, летучих мышах. Заболевания людей фиксируются крайне редко, известно около 20 случаев заражений через укусы клещей. По профессии это фермеры, ветеринары, мясники. Описаны случаи лабораторного заражения с респираторным механизмом.

Инкубационный период длится 4–7 дней; поднимается температура, возникает общая слабость. Начало заболевания напоминает гриппозную инфекцию. Период вирусемии составляет 2–11 дней. Затем наступает атаксия, отмечаются позитивные менингеальные знаки, рвота, дезориентация, нарушения слуха и зрения. У людей болезнь заканчивается выздоровлением через 3–4 нед. Вирус изолируют из крови и ликвора. Серологические исследования проводят с помощью реакции торможения гемагглютинации, связывания комплемента, реакции нейтрализации, методом флюоресцирующих антител, выявлением IgM. Дифференциальный диагноз осуществляется со всеми энцефалитами и менингоэнцефалитами, включая инфекции комплекса клещевого

энцефалита, энтеровирусные энцефалиты, полиомиелит и др. Специфическое лечение отсутствует, симптоматическая терапия дает хорошие результаты.

Разработана формолвакцина, которая используется для защиты овец и лабораторных работников. Неспецифическая профилактика включает клещеистребительные мероприятия, санитарное просвещение.

## ЭНЦЕФАЛИТ ПОВАССАН

Заболевание, вызываемое одноименным вирусом, сходное по клинической картине с клещевым энцефалитом.

Вирус Повассан входит в состав семейства *Flaviviridae*, рода *Flavivirus*, группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Впервые вирус выделен D. McLean и W.L. Donohue в 1958 г. в Канаде (Повассан, Онтарио) из мозга умершего от энцефалита ребенка. Всего описано от 20 до 50 случаев заболевания у людей [511]. Вирус широко распространен в южных и центральных штатах Канады (Онтарио, Квебек) и ряде штатов севера и центральной части США (Нью-Йорк, Южная Дакота, Колорадо, Массачусетс, Коннектикут, Западная Виргиния, Пенсильвания) [122]. В качестве переносчиков вируса выступает ряд иксодовых клещей, таких как *Ixodes marxi*, *Ixodes cookee*, *Ixodes spinipalpus*, *Dermacentor andersoni*. В циркуляции вируса участвуют мышевидные грызуны, сурки, гудзоновская бурундуковая белка, олени. Полагают, что в природных очагах Канады трансмиссивный цикл с участием сурков и клещей *Ixodes cookee* особенно важен [511].

На территории России вирус Повассан обнаружен в Приморском крае. По данным С.П. Кругляк и Г.Н. Леоновой [103], вирусом Повассан спонтанно инфицированы клещи *Haemaphysalis constricta*, *Haemaphysalis japonica*, *Haemaphysalis concinna*, *Dermacentor silvarum*, *Ixodes persulcatus*. Среди жителей Дальнего Востока РФ регистрируется спорадическая заболеваемость. Клиника характеризуется развитием менингита и менингоэнцефалита. У больных поднимается высокая температура, появляются сильная головная боль, дезориентация, рвота, конвульсии, кома, параличи. Отмечены летальные случаи. Специфические методы и средства лечения и профилактики отсутствуют. Вакцина против клещевого энцефалита не эффективна в силу выраженных антигенных различий вирусов КЭ и Повассан. Профилактика сводится в основном к методам неспецифической индивидуальной защиты, заключающейся в использовании на территории природных очагов специальной одежды, препятствующей проникновению клещей к открытым участкам тела, применению репеллентов и акарицидов, а также санитарному просвещению населения.

## ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА АЛХУРМА

Тяжелое заболевание, характеризующееся симптомами геморрагической лихорадки и энцефалита. Возбудитель – вирус Алхурма, выделенный в 1995 г.



А.М. Zaki [562] от больного с геморрагическим синдромом в Саудовской Аравии. Вирус относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Филогенетический анализ вируса показал его близкое генетическое родство (на уровне 89 %) с вирусом киасанурской лесной болезни (КЛБ). Оценка дивергенции этих двух вирусов свидетельствует об их происхождении от общего предшественника около 66–177 лет тому назад, некоторые авторы рассматривают вирус Алхурма как генетический вариант вируса КЛБ [289]. Изоляты вируса Алхурма составляют гомогенную группу с совместной эволюцией в течение 4–72 лет. Это может свидетельствовать о возникновении лихорадки Алхурма в современных исторических условиях [117]. Переносчиком вируса является аргасовый клещ *Ornithodoros savignyi*, паразитирующий на верблюдах и других животных и нападающий на людей. С 1994 по 2005 гг. в Саудовской Аравии была зарегистрирована вспышка заболевания (24 случая), связанного с этим вирусом. Клиническое течение тяжелое с развитием геморрагического синдрома и летальностью в 25 % случаев. В дальнейшем было показано, что ареал вируса шире, чем предполагалось и, возможно, соответствует ареалу основного переносчика.

### ЛИХОРАДКА КАРШИ

Вирус Карши является возбудителем спорадического лихорадочного заболевания человека, регистрируемого в странах Средней Азии. В 1972 г. вирус выделен Д.К. Львовым и соавт. [411] из клещей *Ornithodoros papillipes*, собранных в окрестностях Каршинской степи Узбекистана. Вирус относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Молекулярно-генетическое сравнение вируса Карши и флавивирусов с известными полноразмерными последовательностями генома, а также генов E и NS5 показало, что вирус Карши образует отдельный кластер внутри группы, к которому, по-видимому, также принадлежит вирус Royal Farm. Установленная полная нуклеотидная последовательность генома штаммов LEIV-2247 Uz (Узбекистан) и LEIV-7192 Tur (Туркмения) вируса Карши продемонстрировала существование как минимум двух генотипов этого вируса [124]. Вирус также изолирован в Южном Казахстане из клещей *Hyalomma asiaticum* и *Dermacentor marginatus*. Клинически заболевание выражается лихорадкой с сыпью, головокружением, инъецированностью склер, конъюнктивитом и благоприятным исходом [120].

### ЛИХОРАДКА КЕМЕРОВО

Вирусное природно-очаговое заболевание с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя (через укусы иксодовых клещей). Характеризуется 2-волновой лихорадкой, интоксикацией, иногда сыпью, кровоизлияниями, признака-



ми менингоэнцефалита, миокардита. Вирус Кемерово относится к семейству Reoviridae, роду *Orbivirus*, серокомплексу Кемерово. Вирус открыт в 1962 г. М.П. Чумаковым в Кемеровской области. Вирионы имеют размеры 90 нм, содержат 10 сегментов двухцепочечной РНК и минорные белки внутреннего капсидного слоя, стабильны в пределах рН 6,5–10,2, резистентны к жирорастворителям, при 56 °С сохраняют инфекционность в течение 2 часов, инактивируются 70%-ным этиловым спиртом и 3%-ным раствором формалина [45, 197, 198].

Резервуар вируса – грызуны, мелкие млекопитающие, птицы, клещи *I. persulcatus*, а также клещи рода *Dermacentor*. Заражение человека происходит трансмиссивным путем через укусы инфицированных клещей в период активности иксодовых клещей. Инкубационный период 4–5 дней. Для клинической картины характерны 2-волновая лихорадка, интоксикация, сыпь, кровоизлияния, менингоэнцефалит, миокардит. Чаще заболевают мужчины в возрасте 20–50 лет, профессионально связанные с лесом. В ряде европейских стран заболевание встречается под названием клещевая лихорадка Липовник. Недавно проведенные исследования по выявлению РНК вируса Кемерово в клещах *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi* в ряде сибирских регионов [195] показали присутствие 1 и 2 сегментов генома вируса в 1,5 % иксодовых клещей, собранных в Кемеровской области, 2,3 % – в Омской области, 2,2 % – в Алтайском крае. Высокая встречаемость РНК вируса Кемерово (7,8 %) была обнаружена в клещах Салаирского края. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей геномов выявил формирование отдельных кладов вируса на территории Новосибирской, Омской и Кемеровской областей.

## КОЛОРАДСКАЯ КЛЕЩЕВАЯ ЛИХОРАДКА (ККЛ)

Острое инфекционное заболевание, проявляющееся ознобом, рвотой, лейкопенией и иногда энцефалитом. Возбудителем заболевания является вирус из семейства Reoviridae, рода *Coltivirus*. Вирус распространен на северо-западе США и в Канаде. Геном вируса содержит 12 сегментов двухцепочечной РНК. Установлен высокий уровень гомологии нуклеотидных последовательностей штаммов вируса ККЛ (90–99 %), между вирусами рода, гомология фрагментов составляет 55–86 %. У колтивированых предполагается возможность генетической реассортации сегментов и внутригенной рекомбинации, в том числе с генетическим материалом хозяина [198].

Природный резервуар вируса ККЛ – клещи *Dermacentor andersoni* и грызуны. Заражение человека, являющегося тупиковым хозяином вируса, происходит через укус инфицированного клеща. После укуса вирус проникает в кровоток, адсорбируется на эритроцитах и циркулирует 2–4 нед. Инкубационный период – 1–14 дней (чаще 3–6 дней). Начало заболевания

острое с высокой лихорадкой до 39–40 °С. Нередко встречается 2- и 3-волновое течение. У детей могут возникать тяжелые формы с развитием выраженного геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, а также менингитов, энцефалитов, менингоэнцефалитов. Заболевание заканчивается выздоровлением, летальность при ККЛ крайне редка.

Лабораторная диагностика с целью определения вируса осуществляется с помощью реакции нейтрализации (РН), для выявления вирусной РНК – с помощью ОТ-ПЦР, для обнаружения антигена в инфицированных клеточных культурах – с использованием МФА, для индикации IgM и IgG в пробах сыворотки крови – с помощью ИФА.

### ЛИХОРАДКА ИССЫК-КУЛЬ

Возбудитель заболевания был впервые выделен в Киргизии, а затем в Таджикистане и Казахстане из органов летучих мышей [119] и отнесен к негруппированным буньявирусам (семейство Bunyaviridae). Было показано, что в циркуляции вируса в природе принимают участие летучие мыши нескольких видов, птицы, аргасовые клещи, комары, слепни. Недавно таксономия вируса Иссик-Куль, благодаря секвенированию большей части генома, состоящего из трех сегментов РНК (L, M и S) негативной полярности, установлена [5]. Было показано, что вирус Иссик-Куль входит в состав рода *Nairovirus*, в котором имеется 35 вирусов, объединенных в 7 серогрупп, и образует новую самостоятельную группу (рис. 29).

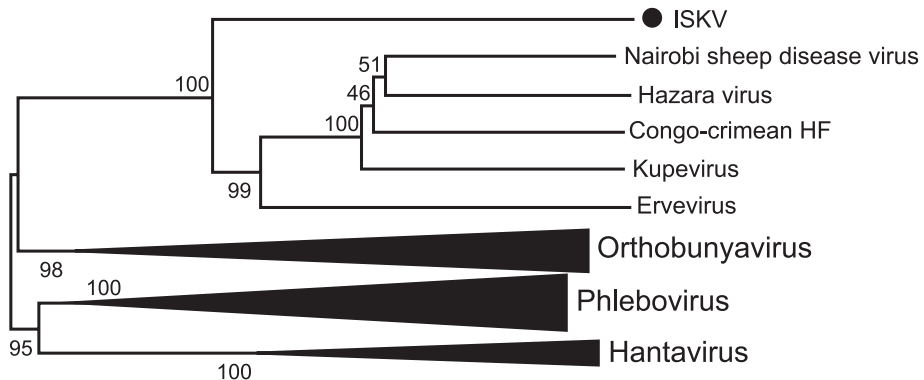


Рис. 29. Дендрограмма, построенная с использованием структур нуклеопротеида вирусов рода *Nairovirus* [5]. ISKV – вирус Иссик-Куль.

Вирус Иссик-Куль экологически связан с мигрирующими рукокрылыми и с их облигатными паразитами – клещами комплекса *Argas (Carios) verspertilionis*, являющимися основными переносчиками и, по-видимому, основным резервуаром вируса в природе. Предполагается, что ареал вируса

совпадает с ареалом этих клещей на обширных территориях Азии, Австралии, Океании и Африки.

Среди жителей Таджикистана отмечают спорадические случаи и вспышки заболеваний, вызванных вирусом Иссык-Куль и характеризующихся внезапным началом, лихорадкой, головной болью, головокружением, гиперемией зева, кашлем, миалгией, тошнотой, сыпью, насморком, абдоминальными и ретрорбитальными болями, слезотечением, фотофобией. Исход заболевания благоприятный. Пути заражения – воздушно-капельный, алиментарный (выделения летучих мышей), трансмиссивный через укусы клещей и комаров. Исследования показали высокий уровень (до 32 %) зараженности вирусом клещей *A. vespertilionis*, паразитирующих на летучих мышах [119].

## ЧАСТЬ II

---

---

# БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

### ТУЛЯРЕМИЯ

**Этиология.** Возбудителем туляремии – природно-очаговой зоонозной инфекции – является *Francisella tularensis*. Представители рода *Francisella* входят в семейство Francisellaceae порядка Thiotrichales, класса гамма-протеобактерий, отдела B12 Proteobacteria [376]. К виду *Francisella tularensis* относят следующие подвиды: *Francisella tularensis* subsp. *novicida* (в ряде публикаций описывают как отдельный вид *Francisella novicida*), *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* – неарктический (американский) подвид, *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* – среднеазиатский, *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* – голарктический. Голарктический подвид разделен на три биовара: японский, биовар 1 Егуг (эритромициночувствительный) и биовар 2 Егус (эритромицинорезистентный). Биовар 2 известен только в Евразии, где совпадает с распространением водяной крысы.

В соответствии с «List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature, Genus *Francisella*», данный род включает к настоящему времени шесть видов (<http://www.bacterio.cict.fr/qf/francisella.html>). Помимо *F. tularensis* к нему относятся еще шесть недавно описанных видов, патогенность которых для человека не доказана: *Francisella halioticida*, *Francisella hispaniensis*, *Francisella noatunensis* (subsp. *noatunensis*, subsp. *orientalis*), *Francisella philomiragia*, *Francisella piscicida*.

У млекопитающих, включая человека, туляремию вызывают преимущественно два подвида туляремийного микроба – *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* (наиболее вирулентный тип А, эндемичен для Северной Америки) и *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* (тип В, распространенный в Северном полушарии) [391]. *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* выявлена в Центральной Азии, вызывает заболевания у людей крайне редко. Оппортунистическую инфекцию могут вызывать также *Francisella novicida* у людей с иммунодефицитами и *Francisella philomiragia* при иммунодефиците и контакте с морской водой [373]. Часть новых франциселл не связана с заболеваниями людей туляремией; например, *Francisella noatunensis* subsp. *noatunensis* связана с болезнями (франциселлезами) промысловых рыб [441].

Филогенетический анализ данных полногеномного анализа и сиквенсов 16S rRNA гена франциселл позволил выделить два кластера: первый включает *Francisella tularensis*, *F. novicida*, *F. hispaniensis*, второй – *Francisella noatunensis* и *F. philomiragia*, что соответствует делению франциселл на инфицирующих млекопитающих и рыб и по соответствующим им хозяевам – сухопутным и водным обитателям [508].



Рис. 30. Возбудитель туляремии [78].

**Морфология.** Франциселлы – мелкие кокковидные или эллипсоидные полиморфные палочки, неподвижные, грамотрепетельные, не образующие спор (рис. 30).

**Культуральные свойства.** Строгие аэробы, оптимум температуры около 37 °С, рН близкая к нейтральной. Культивируют на агаровых и желточных средах сложного состава с добавлением цистеина, глюкозы, крови. Рост медленный. Образуют

мелкие колонии, напоминающие капельки росы, круглые с ровным краем, выпуклые, блестящие, с голубоватым отливом.

**Биохимические свойства.** Слабо ферментируют до кислоты без газа некоторые углеводы (глюкозу, мальтозу, левулезу, маннозу), образуют сероводород.

*Подвиды (эколого-географические расы)* туляремийного микроба отличаются по вирулентности для кроликов и биохимическим особенностям, а также по географическому распространению:

- *голарктический подвид* не ферментирует глицерин, цитруллин, мало вирулентен для кроликов и человека, распространен в Евразии и Америке; туляремийный микроб этого подвида более приспособлен к водным экосистемам, способен распространяться водным путем, передаваться через комаров;

- *неарктический подвид* ферментирует глицерин, не ферментирует цитруллин, более вирулентен для кроликов и человека, распространен в Северной Америке;

- *среднеазиатский подвид* ферментирует глицерин и цитруллин, мало вирулентен; по свойствам занимает промежуточное положение между первыми двумя подвидами, приближаясь к исходной предковой форме возбудителя.

**Антигенные свойства.** *F. tularensis* в S (вирулентной) форме имеет два основных антигенных комплекса – O-антиген (обнаруживает сходство с O-антигенами бруцелл) и Vi-антиген (капсульный). Диссоциация S→R приводит к утрате капсулы, вирулентности и иммуногенности.

**Эпидемиология.** Туляремия – природно-очаговая зоонозная инфекция, резервуаром которой являются многие виды преимущественно мелких диких позвоночных животных (представителей четырех основных семейств – мышевидных, заячьих, беличьих и тушканчиковых).

На территории России основными носителями являются мышевидные грызуны – водяные крысы, ондатры, различные виды полевков. Выделено семь основных ландшафтных типов природных очагов туляремии: пойменно-болотный, луго-полевой, степной, лесной, предгорно-ручьевой, тундровый и тугайный (пойменно-пустынный) со своими основными хозяевами возбудителя и эколого-эпидемиологическими особенностями [141].

Человек высокочувствителен к туляремийному микробу, минимальная инфицирующая доза – одна микробная клетка. Животные по чувствительности к этому микроорганизму разделены на четыре группы.

Заражение человека может происходить путем контакта с грызунами или инфицированными ими предметами, алиментарным путем (инфицированные грызунами вода и пищевые продукты), воздушно-пылевым, трансмиссивно через укусы иксодовых клещей и других кровососов (рис. 31).

Н.Г. Олсуфьев [140] выделяет две экологические формы возбудителя: «сухопутную», характеризующуюся передачей через иксодовых клещей (все три подвида), и «водную», связанную с околоводными видами грызунов и другими организмами – гидробионтами, с преимущественной передачей через воду и укусы комаров (голарктический подвид).

**Патогенез и патологическая анатомия.** Возбудитель туляремии проникает в организм человека через кожу, слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, миндалин и желудочно-кишечного тракта. Клинические проявления

туляремии зависят от механизма инфицирования, вирулентности штамма и ответа на инфекцию со стороны организма человека (табл. 8). Так, несколько десятков высокопатогенных бактерий при инокуляции в кожу способны вызвать инфекционный процесс, но при введении в желудочно-кишечный тракт инфицирующая доза, как правило, выше [303].

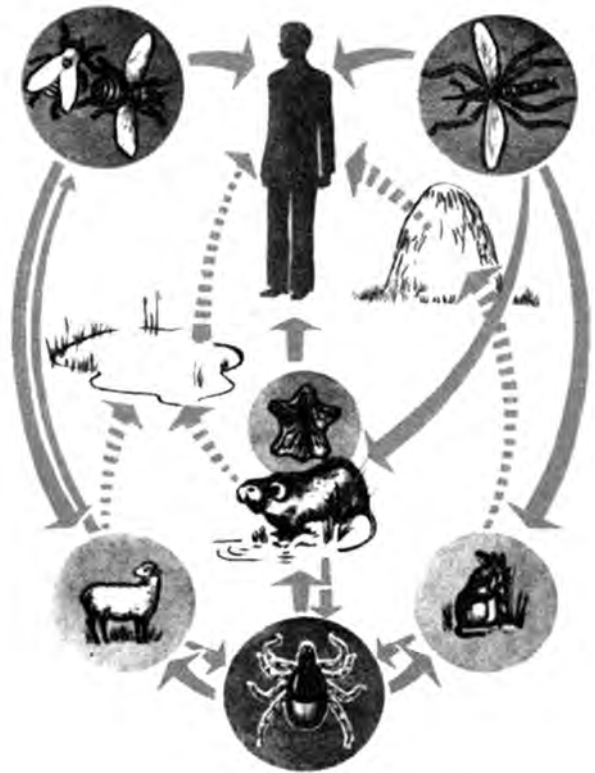


Рис. 31. Циркуляция возбудителя туляремии в природе [68].



Таблица 8

## Клинические формы туляремии и механизмы передачи инфекции

| Клиническая форма                             |                        | Механизм заражения |
|---|------------------------|--------------------|
| по Рудневу                                    | по МКБ-10              |                    |
| Бубонная                                      | Гландулярная           | Контактный         |
| Язвенно-бубонная                              | Ульцерогландулярная    | Трансмиссивный     |
| Глазобубонная                                 | Окулогландулярная      | Аэрозольный        |
| Ангинозно-бубонная                            | Ангинозно-гландулярная | Фекально-оральный  |
| Абдоминальная                                 | Желудочно-кишечная     | Фекально-оральный  |
| Легочная                                      | Торакальная            | Аэрозольный        |
| Генерализованная, или<br>первично-септическая | Тифоидальная           | –                  |

После инкубационного периода бактерии распространяются с током крови и лимфы в региональные лимфатические узлы и другие органы, особенно часто поражаются легкие, плевра, селезенка, печень, костный мозг, откуда возбудителя можно выделить на аутопсии умерших. Занос туляремийных бактерий в регионарные лимфатические узлы вызывает их воспаление – лимфаденит. Гибель бактерий сопровождается высвобождением эндотоксина, который усиливает развитие местного патологического процесса, а при поступлении в кровь вызывает интоксикацию организма. При несостоятельности лимфатического барьера туляремийные бактерии проникают в кровь и распространяются по всему организму. Возникает генерализация инфекции со специфическими поражениями паренхиматозных органов (селезенка, печень, легкие) и аллергизацией организма, имеющей большое значение в патогенезе туляремии [118].

*F. tularensis* является внутриклеточным патогеном. Наличие липополисахаридной капсулы и белков наружной мембраны обуславливает реакции гуморального и клеточного иммунитета. Микроорганизмы устойчивы к фагоцитозу и сохраняются в макрофагах, что способствует диссеминации инфекции [528].

Патоморфологическим маркером туляремии является развитие специфического гранулематозного воспаления. В пораженных внутренних органах и лимфатических узлах формируются туляремийные гранулемы бело-желтого цвета диаметром 1–4 мм. При микроскопии в центре гранулем выявляются участки некроза, окруженные эпителиоидными клетками и валом лимфоидных элементов с примесью зернистых лейкоцитов. По внешнему виду туляремийные гранулемы сходны с туберкулезными. Со временем гранулемы подвергаются некрозу и замещаются соединительной тканью. Наиболее демонстративно гранулематозный процесс выражен в регионарных лимфатических узлах, где развивается первичный лимфаденит (бубон). При нагноении и вскрытии бубона на коже образуется длительно незаживающая язва [155].

Во вторичных бубонах, возникающих при генерализации, гранулематозные и некротические изменения не сопровождаются нагноением.

**Клиническая характеристика.**

**Коды по МКБ-10:** А21. Туляремия; А21.0. Ульцерогландулярная туляремия; А21.1. Окулогландулярная туляремия; А21.2. Легочная туляремия; А21.3. Желудочно-кишечная туляремия; А21.7. Генерализованная туляремия; А21.8. Другие формы туляремии; А21.9. Туляремия неуточненная.

**Клиническая классификация** (табл. 9).

Клинические формы болезни определяются воротами инфекции [178].

I. Туляремия с поражением кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов (бубонная, язвенно-бубонная, глазобубонная, ангинозно-бубонная).

II. Туляремия с преимущественным поражением внутренних органов (легочная, абдоминальная и др.).

III. Генерализованная форма.

По длительности течения выделяют острую, затяжную, рецидивирующую; по тяжести – легкую, средней тяжести и тяжелую формы.

Таблица 9

*Клиническая классификация туляремии по Рудневу [175]*

| Клиническая форма  | Течение                                      | Степень тяжести                              |
|--|--|--|
| – туляремия с поражением кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов (бубонная, язвенно-бубонная, глазобубонная, ангинозно-бубонная); | – острое;<br>– затяжное;<br>– рецидивирующее | – легкая;<br>– средней тяжести;<br>– тяжелая |
| – туляремия с преимущественным поражением внутренних органов (легочная, абдоминальная);  |  |  |
| – генерализованная форма   |  |  |

**Клиническая картина.** Инкубационный период при туляремии может варьировать от 1 до 14 дней и составляет в среднем 3–6 дней.

Начинается туляремия остро, внезапно. Вначале симптомы неспецифичны: озноб, лихорадка, общее недомогание, головная боль, слабость, миалгии, боли в грудной клетке и брюшной полости, першение в горле, артралгии, тошнота, понос. Температура в первые дни достигает 38–40 °С. В последующем она принимает ремиттирующий или интермиттирующий характер [266]. При объективном осмотре отмечают гиперемия и пастозность лица, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, точечные кровоизлияния на слизистой оболочке рта, обложенность языка. Развиваются лимфадениты, локализация которых зависит от входных ворот инфекции. Иногда встречается сыпь – розеолезная, эритематозная, макулопапулезная, петехиальная [82].

К концу первой недели болезни увеличиваются печень и селезенка. У части больных на 3–5-й день болезни возникает сухой кашель [9].

Длительность лихорадочного периода при туляремии от 5–7 до 30 дней. Общая продолжительность заболевания в большинстве случаев 16–18 сут [80].

**Бубонная (грандулярная) форма** туляремии возникает обычно при проникновении инфекции через кожу и проявляется воспалением регионарных лимфатических узлов, где накапливается возбудитель (рис. 32). Бубоны бывают одиночными и множественными. Наиболее часто поражаются подмышечные, паховые и бедренные лимфатические узлы [113].



Рис. 32. Подмышечный бубон при туляремии [129].

На 2–3-й день болезни в области лимфатического узла, где развивается бубон, появляется отчетливая болезненность. В последующие дни узел заметно увеличивается, достигая от 2–3 до 8–10 см. Болезненность бубона уменьшается. Окружающая его подкожная клетчатка незначительно вовлекается в воспалительный процесс. Бубоны отчетливо контурируются. Над бубоном кожа не спаяна с ним и длительное время сохраняет нормальную окраску. Эволюция бубонов различна. У половины больных они медленно (1–4 мес.) рассасываются, а лимфатические узлы приобретают нормальный вид. В других случаях через 3–4 нед. и позже туляремийные бубоны нагнаиваются, размягчаются, кожа над ними становится отечной, затем прорывается и гной через свищ выходит наружу. Гной бубонов относительно густой, молочно-белого цвета, без запаха. Туляремийные бактерии обнаруживаются в нем на протяжении 3 нед. Заживление туляремийного свища протекает медленно с образованием рубцов. Иногда наступает склерозирование бубонов [118, 266].

При **язвенно-бубонной (ульцерограндулярной)** форме туляремии на месте внедрения возбудителя развивается первичный аффект. В течение недели с момента заражения последовательно появляются пятно, папула, везикула, пустула, кратерообразная малоболезненная язва с приподнятыми краями (рис. 33). Затем язва покрывается темной корочкой со светлым шелушащимся ободком («кокардой»). Поражение регионарных лимфатических узлов (лимфаденит) протекает по типу первичных бубонов. Реже бывает местный лимфангит [22].



Рис. 33. Язвенно-бубонная форма туляремии на разных стадиях развития [129].

**Глазобубонная (окулограндулярная) форма** (рис. 34) развивается при попадании возбудителя на слизистую оболочку глаз. Для нее характерны резко выраженный конъюнктивит с гиперплазией фолликулов и эрозивно-язвенные





Рис. 34. Глазобубонная форма туляремии [129].



Рис. 35. Ангинозно-бубонная форма туляремии [129].

нередко симптомы раздражения брюшины. Увеличены печень и селезенка, могут пальпироваться мезентериальные лимфатические узлы [82].

**Легочная форма** туляремии развивается вследствие воздушно-пылевого пути передачи. В этом случае заболевание может протекать в двух вариантах:

изменения на слизистых оболочках пораженного глаза, сопровождающиеся выделением густого желтоватого гноя. Роговица редко вовлекается в патологический процесс. Общее состояние больных обычно тяжелое, течение заболевания длительное [9].

**Ангинозно-бубонная** (рис. 35) форма туляремии возникает при проникновении возбудителей в организм с инфицированными пищевыми продуктами и водой. Наряду с симптомами общего характера, выявляются умеренные боли в горле, затруднение глотания, гиперемия зева. Миндалины увеличены, отечны, серовато-белого цвета, с некротическими налетами, спаяны с подлежащей клетчаткой. Эти налеты с трудом снимаются и напоминают таковые при дифтерии, но не распространяются за пределы миндалин. Глубокие некротические поражения значительно разрушают миндалины и приводят к их рубцеванию. Как правило, поражается одна миндалина [155]. У больных появляются шейные, околоушные, подмышечные бубоны, которые спустя длительное время могут нагнаиваться.

**Абдоминальная форма** туляремии обусловлена воспалительным процессом в мезентериальных лимфатических узлах. На фоне симптомов интоксикации возникают схваткообразные и постоянные боли в животе, тошнота, повторная рвота, анорексия. При объективном исследовании выявляют болезненность в области пупка и

бронхитическом и пневмоническом. При бронхитическом варианте поражение лимфатических узлов грудной клетки (бронхиальных, паратрахеальных, медиастинальных) сопровождается признаками интоксикации, загрудинными болями, сухим кашлем. В легких выслушиваются сухие хрипы. Заболевание длится 10–12 дней и заканчивается выздоровлением. Пневмонический вариант легочной формы туляремии характеризуется острым началом, выраженным синдромом интоксикации и затяжным течением (от 2 мес. и более). Больных беспокоят сухой, реже продуктивный кашель, боли в груди. При аускультации выслушивают сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. При рентгенологическом исследовании легких обнаруживаются увеличенные прикорневые, паратрахеальные и медиастинальные лимфатические узлы. Инfiltrативные изменения в ткани легких носят очаговый, реже лобарный или диссеминированный характер. Туляремийная пневмония отличается склонностью к рецидивам и осложнениям в виде бронхоэктазий, абсцессов, плевритов, гангрены легких, каверны [178].

**Генерализованная (тифоидальная) форма** туляремии наблюдается преимущественно у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном, при отсутствии местных изменений. Больного беспокоят упорная головная боль, общая слабость, боли в мышцах, «ломота» в теле, лихордка до 39–40 °С. Характерен неправильно ремиттирующий тип температурной кривой продолжительностью до 3 нед. и более. У больных нередко отмечаются спутанное сознание, бред, низкое артериальное давление, глухость сердечных тонов, лабильность пульса. Уже в первые дни развивается гепатоспленомегалия. В периферической крови наблюдается умеренно выраженный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, СОЭ увеличена до 40–50 мм/ч [118, 136].

В разгар заболевания у многих больных появляется розеолезная сыпь, которая располагается симметрично на верхних и нижних конечностях, лице, шее, груди (в виде «перчаток», «гетр», «воротника», «маски»). Постепенно сыпь приобретает багрово-медный оттенок, исчезая через 8–12 дней. К осложнениям этой формы туляремии относят вторичную пневмонию, менингит, менингоэнцефалит, инфекционный психоз, миокардиодистрофию, полиартрит, рецидивы болезни.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** В периферической крови в первые дни болезни наблюдаются нормоцитоз или умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. В дальнейшем гематологические изменения выражены более отчетливо: лейкопения, умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфоцитоз и моноцитоз, увеличена СОЭ. Присоединение гнойных осложнений существенно меняет гемограмму [136]. В диагностике туляремии, кроме учета клинических симптомов болезни, большое значение имеет тщательно собранный эпидемиологический анамнез (контакт с грызунами, пребывание в природном очаге, употребление воды из открытых источников, сезон и т.п.). В связи с наличием



общих клинических симптомов туляремию дифференцируют от брюшного тифа, чумы, сибирской язвы, банального лимфаденита, бруцеллеза, лихорадки Ку, риккетсиозов, бабезиоза, малярии, бактериального миокардита, ангины Винцента, дифтерии, сепсиса и других заболеваний [358].

**Лечение и прогноз.** В лечении больных туляремией ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам. *F. tularensis* чувствительна к нескольким классам антибиотиков. Стрептомицин наряду с гентамицином является препаратом первого выбора. Оба препарата действуют бактерицидно. Стрептомицин назначают внутримышечно в дозе 0,5 г 2 раза в день, при легочных и генерализованных формах – по 1 г 2 раза в день. Гентамицин используют парентерально в дозе 3–5 мг/кг массы тела в сутки в 1–2 приема. В ряде работ указывается на эффективность цiproфлоксацина, который назначается в дозе 400 мг внутривенно или 500 мг 2 раза в день [266]. Стрептомицин, гентамицин и цiproфлоксацин назначаются длительностью 10 дней. Альтернативным препаратом является доксициклин: 100 мг 2 раза в день в течение 14–21 дня. G.L. Enderlin и соавт. [323] сообщили, что эффективность лечения с учетом отсутствия рецидивов болезни стрептомицином составила 97 %, гентамицином – 86 %, доксициклином – 88 %, левомицетином – 77 %, тобрамицином – 50 %. *F. tularensis* резистентна к бета-лактамным антибиотикам, включая пенициллин, цефуросим, имипенем [358].

При затяжных и хронических формах болезни до введения в практику антибиотиков с лечебной целью применяли вакцину в дозе от 1 до 15 млн микробных тел на инъекцию с интервалом в 3–5 дней. В настоящее время вакцину не применяют в связи с частым развитием аллергических реакций реактинового и замедленного типов [113].

Наряду с этиотропной проводят патогенетическую терапию, включающую дезинтоксикационные, стимулирующие и десенсибилизирующие средства. При кожных формах применяют местное лечение (компрессы, физиопроцедуры). Вскрытие нагноившихся бубонов осуществляют по хирургическим показаниям [155].

Прогноз, как правило, благоприятный. Летальность не превышает 0,5–1 % и наблюдается при генерализованной, легочной и абдоминальной формах туляремии [22].

**Лабораторная диагностика.** Бактериологические методы диагностики туляремии у людей имеют дополнительное значение и не всегда эффективны, что определяется биологическими особенностями возбудителя и особенностями инфекции у человека (малая концентрация возбудителя в органах и тканях).

**Биопроба** является намного более эффективным методом диагностики. Материал от больного (пунктат бубона, выделения с конъюнктивы, пленка с миндалин, мокрота и др.) используют для заражения лабораторных животных (чаще белых мышей), из органов павших животных делают высева на питательные среды, культуру идентифицируют по совокупности следующих признаков:

- а) морфология клеток и грамотрециательная окраска;
- б) рост на желточной среде и специальных средах и отсутствие роста на простых мясопептонных средах;
- в) специфическое свечение в реакции иммунофлюоресценции (МФА);
- г) агглютинация культуры туляремийной сывороткой;
- д) способность вызывать гибель белых мышей и морских свинок с характерными патологоанатомическими изменениями в органах и выделением чистой культуры.

Бактериологические методы и биопробы могут выполняться только специализированными лабораториями, имеющими разрешение на работу с возбудителем туляремии (2-я группа патогенности). В качестве метода выявления туляремийного микроба могут использоваться МФА, реакция нейтрализации антител (РНАТ), дополнительно – ПЦР.

Наибольшее значение в лабораторной диагностике туляремии имеют **серологические методы** – РА, РПГА. Обязательно исследование парных сывороток крови. Дополнительными серологическими методами являются ИФА, РНИФ.

**Аллергодиагностика** (проба с тулярином – туляремийным аллергеном) чаще используется для оценки *естественного* и *вакцинального* иммунитета. ГЗТ развивается на первой неделе болезни, а также после вакцинации и сохраняется несколько лет. У больных кожные и внутрикожные туляриновые пробы не рекомендуются в связи с возможностью ухудшения их состояния. Могут применяться методы аллергодиагностики *in vitro* – реакция лейкоцитоллиза, РТМЛ и др.

В последние годы для обнаружения и идентификации возбудителя используются молекулярно-генетические методы, прежде всего ПЦР. Применение ПЦР с родоспецифическими праймерами позволяет выявлять ДНК туляремийного микроба.

**Профилактика.** На неблагополучных по туляремии территориях применяют живую туляремийную вакцину. Иммуитет длительный, проверяется с помощью пробы с тулярином. С помощью этой пробы отбирают контингенты на вакцинацию и ревакцинацию.

## ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ БОРРЕЛИОЗЫ (ИКБ)

**Этиология.** Боррелии относятся к отряду B17 Spirochaetes, классу Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. Патогенные для человека боррелии являются возбудителями возвратных тифов (рекуррентных лихорадок), или боррелиозов.

*B. recurrentis* передается человеку вшами, вызывает эпидемический или вшивый возвратный тиф. Остальные боррелиозы человека делят на две самостоятельные группы: аргасовые клещевые боррелиозы (АКБ), вызываемые более 20 видами боррелий, и иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), вызываемые *B. burgdorferi sensu stricto* (болезнь Лайма в Северной Америке

и Европе), *B. garinii*, *B. afzelii* (в Евразии) и реже некоторыми другими (*B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii*). Всего к группе ИКБ в настоящее время относят 14 видов боррелий.

Некоторые виды боррелий занимают промежуточное положение между группами АКБ и ИКБ, однако по структуре генома ближе к ИКБ (*B. miyamotoi*, *B. barbouri*, *B. lonestari*, а также передаваемая вшами *B. recurrentis*). Непатогенная для человека *B. anserina* относится к группе АКБ и вызывает боррелиоз птиц, *B. theileri* из группы ИКБ вызывает боррелиоз крупного рогатого скота.

АКБ связаны с аргасовыми клещами рода *Ornithodoros*, обитающими в тропических и субтропических регионах Африки, Азии, Америки, и характеризуются повторяющимися приступами лихорадки (как при малярии). ИКБ связаны с клещами рода *Ixodes* (группа *I. ricinus* / *I. persulcatus*), распространены преимущественно в лесной зоне Евразии и Северной Америки.

**Морфология.** Спиральные, имеющие до десяти неправильной формы крупных завитков, грамотрицательные бактерии с вращательно-поступательным характером движений (рис. 36).



Рис. 36. Боррелии [79].

**Культуральные свойства.** Анаэробы, часто требующие сложных сред для культивирования. Представители этого рода взыскательны к условиям культивирования, особенно боррелии группы ИКБ. Для них необходимы факультативно-анаэробные условия, температура 33 °С, специальные среды (BSK-2), содержащие среду 199, глюкозу, альбумин, цистеин, кроличью сыворотку, желатин и другие компоненты.

**Антигенные свойства.** Имеют перекрестно реагирующие антигены с другими спирохетами, родо- и видоспецифические антигены. Выделяют флагеллиновые H- (жгутиковые) антигены (обладают слабой специфично-

стью) и поверхностные белковые антигены (OspA, OspC, более специфичны, используют для меж- и внутривидовой идентификации).

**Генетическая структура.** Геном боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* содержит одну линейную хромосому размером  $1 \times 10^6$  п.н. и не менее 20 линейных и кольцевых плазмид. Кластер генов рРНК локализован в центральной части линейной хромосомы, включает одну копию гена 16S рРНК (*rrs*) и повторяющиеся копии генов 23S рРНК (*rrlA* и *rrlB*) и 5S рРНК (*rrfA* и *rrfB*) в следующей последовательности: *rrs-rrlA-rrfA-rrlB-rrfB*. Дифференциацию боррелий групп ИКБ и АКБ осуществляют с помощью ПЦР с праймерами, направленными к концам генов 5S и 23S рРНК. Для дифференциации видов и генетических групп боррелий комплекса *B. burgdorferi* s. l. анализируют с помощью ПДРФ-анализа и секвенирования продукты амплификации межгенного спейсера *rrfA-rrlB* (5S-23S рРНК).

**Эпидемиология.** ИКБ – облигатно-трансмиссивные природно-очаговые инфекции, распространенные преимущественно в умеренном климатическом поясе Северного полушария, лесной ландшафтной зоне и связанные с присасыванием клещей рода *Ixodes*. Очаги ИКБ часто сопряжены с очагами клещевого энцефалита, поскольку имеют одних и тех же переносчиков в Евразии – клещей *I. persulcatus* (таежный клещ) и *I. ricinus* (европейский лесной клещ).

Основным вектором патогенных боррелий являются клещи *I. persulcatus* / *I. ricinus* комплекса, хотя имеются также данные об инфицированности клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis*, их возможной роли в циркуляции боррелий и их передаче при присасывании клещей. В иксодовых клещах обнаруживаются преимущественно *Borrelia garinii* (подгруппы 20047<sup>r</sup> и NT 29) и *B. afzelii* (подгруппы VS461 и NT28) различных геновариантов, у людей в Пермском крае [98, 137] – только NT 29 *B. garinii*.

По данным ПЦР, в регионах юга Западной Сибири с наибольшей частотой боррелии выявляли в клещах *I. persulcatus* ( $27,4 \pm 2,5$  %), инфицированность других видов была существенно ниже [174]. По результатам молекулярно-генетических исследований *B. burgdorferi sensu stricto* не выявлено, в клещах *I. persulcatus* обнаружены боррелии геновидов *B. afzelii* ( $14,6 \pm 1,8$  %) и *B. garinii* ( $3,6 \pm 1,2$  %). В клещах рода *Haemaphysalis* зафиксированы только *B. afzelii* ( $7,4 \pm 3,2$  %), рода *Dermacentor* – *B. afzelii* ( $7,5 \pm 3,1$  %) и *B. garinii* ( $0,7 \pm 0,7$  %).

Выявлены различия в доминировании геновидов боррелий. Так, в очагах с монодоминантным типом населения переносчика «персулькатус» преобладает геновид *B. garinii*, в очагах с бидоминантным типом населения переносчиков «персулькатус–ретикулятус» существенно превалирует геновид *B. afzelii*. Данное соотношение, вероятно, должно отражаться на этиологической структуре заболеваний ИКБ в различных ландшафтно-географических регионах Сибири.

В последние годы выявлен в клещах, в том числе и в России, новый вид *B. spielmanii* (описан ранее [309, 552] как геномная группа A14S), который в дальнейшем назван *B. spielmanii* [477].

В 1995 г. японскими учеными был идентифицирован новый вид боррелий, передаваемых клещами, – *B. miyamotoi* [342, 343]. Последующие исследования показали, что данный вид встречается в умеренных широтах Евразии [80, 146]. Доказывается его роль в возникновении заболеваний у людей [454]. Проявления заболевания, предположительно вызванного *B. miyamotoi*, имеют отличия от «классического» иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), ассоциированного с *B. burgdorferi sensu lato*.

В Российской Федерации официальная регистрация клещевых боррелиозов ведется с 1992 г. В настоящее время в нашей стране число заболеваний в отдельные годы достигает 10 тыс. случаев и превышает показатели по всем прочим природно-очаговым инфекциям (рис. 37, 38).

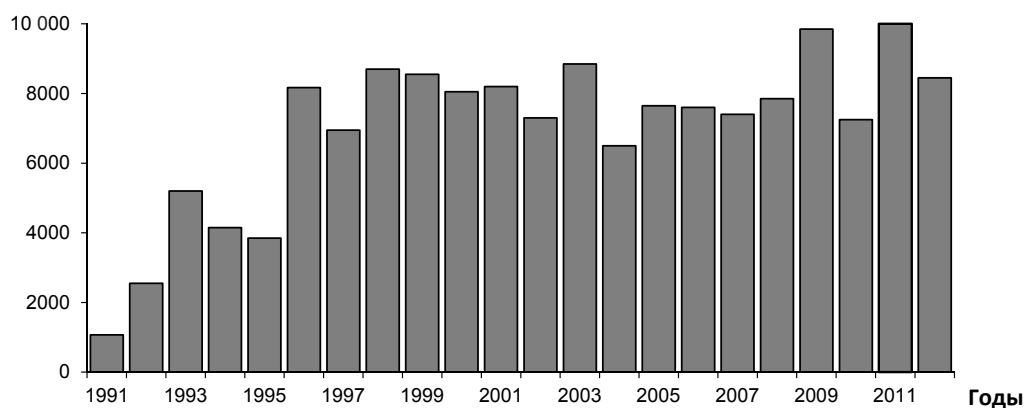


Рис. 37. Число случаев ИКБ в России в 1991-2012 гг. [97].

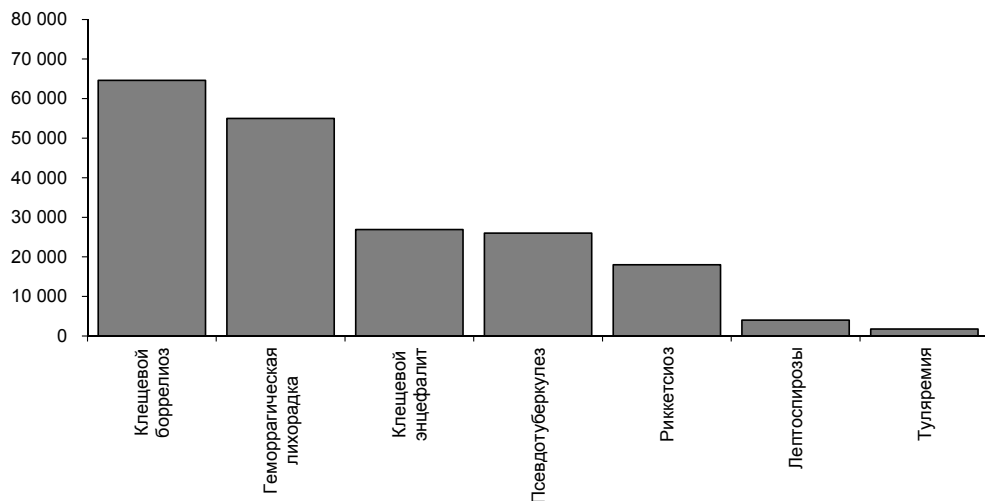


Рис. 38. Число заболеваний природно-очаговыми инфекциями в России в 2006—2012 гг. [97].

Если сравнивать уровни заболеваемости ИКБ и клещевым энцефалитом в географическом аспекте, окажется, что только в Сибирском федеральном округе эти уровни приблизительно равны, тогда как во всех прочих – заболеваемость клещевыми боррелиозами существенно (иногда в несколько раз) выше (рис. 39). В Центральном и Южном федеральных округах на большинстве административных территорий ИКБ регистрируют при отсутствии или крайне низком уровне заболеваемости КЭ.

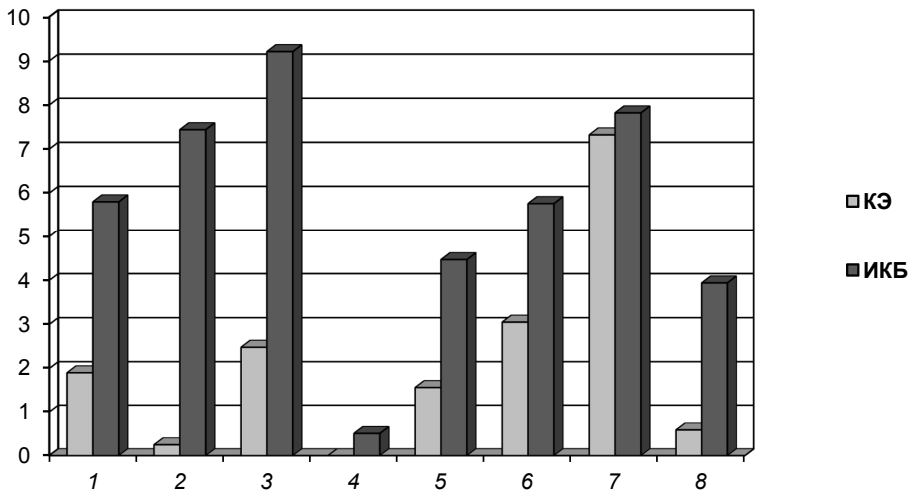


Рис. 39. Заболеваемость КЭ и ИКБ (на 100 тыс. населения) в Федеральных округах Российской Федерации в 2012 г.

1 – Российская Федерация, 2–8 – федеральные округа: 2 – Центральный, 3 – Северо-Западный, 4 – Южный, 5 – Приволжский, 6 – Уральский, 7 – Сибирский, 8 – Дальневосточный.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Поскольку боррелии имеют много общих свойств с другими патогенными спирохетами, целый ряд клинико-патогенетических проявлений клещевого боррелиоза присущ всей группе спирохетозов. К ним можно отнести медленное распространение инфекции, способность возбудителя к длительной персистенции в организме, полисистемность поражений, стадийность инфекционного процесса, нестерильный характер иммунитета.

Из места укуса со слюной клеща боррелии проникают в кожу. После размножения возбудителя в области входных ворот происходит гемато- и лимфогенная диссеминация в лимфатические узлы, внутренние органы, суставы, ЦНС. При этом наблюдается частичная гибель боррелий с высвобождением эндотоксина, обуславливающего явления интоксикации [519].

Генерализация инфекции клинически проявляется системным поражением внутренних органов – лимфатических узлов, печени, мышц, сердечно-сосудистой и нервной систем, кожи. В это время возбудитель способен проникнуть в центральную нервную систему, преодолев гематоэнцефалический барьер, а также в другие органы и ткани с преимущественным поражением ретикуло-эн-



дотелиальной системы. Способность боррелий к длительной персистенции в организме приводит к формированию хронического течения, которое обычно характеризуется поражением суставов и нервной системы [256].

Проявления болезни независимо от стадии связывают с наличием в организме живых боррелий. Поражение различных систем организма в случае генерализации инфекции доказано результатами многочисленных экспериментов на животных, исследованиями прижизненных биоптатов органов и трупного материала [184].

Отсутствие кожного процесса в дебюте, по-видимому, связано с трансмиссивным характером передачи инфекции, когда часть боррелий непосредственно попадает в кровяное русло. Такое течение ЛБ можно сопоставить с течением трансфузионного сифилиса, когда отсутствуют проявления первичного сифилиса, а заболевание начинается с признаков диссеминации инфекции [271].

*B. burgdorferi* стимулируют выработку различных медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), участвующих в развитии Лайм-артритов. В патогенезе нейроборрелиоза предполагается участие аутоиммунных реакций. Так, с помощью моноклональных антител, обнаружены общие антигенные детерминанты (в частности, у флагеллярного антигена 41 kDa и некоторых тканей человека), особо выраженные в миелиновых волокнах периферических нервов, нервных клетках и аксонах ЦНС, некоторых эпителиальных клетках, включая синовию и клетки сердечной мышцы, т.е. именно в тех тканях, которые наиболее часто поражаются при Лайм-боррелиозе. У больных острым Лайм-боррелиозом уже в разгар болезни повышается концентрация антител к денатурированной ДНК, митохондриям клеток, экстрагируемым ядерным антигенам; антител к компонентам ткани миокарда [184].

Существенное значение имеют процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде [252].

Иммунный ответ у больных относительно слабый. В ранние сроки заболевания начинают вырабатываться IgM, содержание которых достигает максимального уровня на 3–6 нед. болезни. IgG обнаруживаются позднее; их концентрация увеличивается через 1,5–3 мес. после начала болезни [547].

Патологическая анатомия Лаймской болезни изучена недостаточно в связи с редкостью летальных исходов заболевания. В случае хронического течения у больных наблюдаются атрофические и дегенеративные изменения органов и систем, слабая лимфоцитарная инфильтрация, вялотекущее воспаление. Специфических морфологических признаков, позволяющих на аутопсии идентифицировать заболевание, при Лаймской болезни не описано.

#### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** А.69.2 Болезнь Лайма. Хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*; L90.4. Акродерматит хронический атрофический; M01.2. Артрит при болезни Лайма.

**Клиническая классификация** (табл. 10).

Единой классификации болезни Лайма нет. В историческом плане отечественные и зарубежные клиницисты предложили более десяти клинических классификаций [17, 108, 114], но до настоящего времени свою актуальность сохраняет классификация А. Стира как наиболее практичная и приемлемая в повседневной практике [517].

Согласно ей, в течение болезни выделяют три последовательные стадии:

- 1) ранняя локализованная инфекция (МКЭ);
- 2) ранняя диссеминированная инфекция (с КМЭ или безэритематозная);
- 3) хроническая инфекция (персистирующая стадия).

Таблица 10

*Клиническая классификация болезни Лайма по А.С. Steere [515]  
в модификации Е. Asbrink и А. Novmark (цит. по [17])*

| Течение        | Стадия                            | Степень тяжести                 |
|----------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Субклиническое | –                                 | –                               |
| Острое         | Ранняя локализованная инфекция    | – легкая;                       |
|                | Ранняя диссеминированная инфекция | – средней тяжести;<br>– тяжелая |
| Хроническое    | Ремиссия                          | –                               |
|                | Обострение                        |                                 |

**Клиническая картина.** Инкубационный период 5–30, чаще 10–14 дней. Наиболее частый вариант – субклиническое течение инфекции. Факт заражения подтверждают нарастанием титра специфических антител в парных сыворотках. Острое течение (от нескольких недель до 6 мес.) включает в себя две последовательные стадии – раннюю локализованную инфекцию и раннюю диссеминированную [515]. Хроническая форма болезни может длиться пожизненно [403]. Основные клинические проявления болезни Лайма в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 11.

**Стадии ранней локализованной инфекции.** Начало заболевания острое или подострое. Первые симптомы болезни неспецифичны: утомляемость, озноб, жар, повышение температуры, головная боль, головокружение, слабость, ломота в мышцах, боли в костях и суставах. Иногда наблюдаются катаральные явления (першение в горле, сухой кашель и др.).

Наиболее частым и достоверным признаком раннего периода болезни является поражение кожи с развитием мигрирующей эритемы (МЭ), которая признана маркером ЛБ и встречается в 55–90 % от всех случаев манифестных форм (рис. 40). По многолетним данным Иркутской областной инфекционной клинической больницы, эритематозная форма была у 80,1 % пролеченных больных [128]. МЭ появляется через 3–30 сут в месте присасывания клеща сначала в виде небольшого пятна, которое затем постепенно увеличивается

Таблица 11

*Клинические проявления болезни Лайма на разных этапах инфекционного процесса*

| Клинические проявления в органах и системах | Этапы инфекционного процесса   |   |   |
|---|--------------------------------|---|---|
|   | Ранняя локализованная инфекция | Ранняя диссеминированная инфекция   | Хроническая инфекция  |
| <b>Общеинфекционные проявления</b>          | Гриппоподобный синдром         | Слабость, недомогание   | Синдром хронической усталости   |
| <b>Лимфатическая система</b>                | Регионарный лимфаденит         | Генерализованная лимфаденопатия   | –   |
| <b>Кожа</b>                                 | Мигрирующая эритема            | Вторичные эритема и экзантема   | Доброкачественная лимфоцитоза кожи; хронический атрофический акродерматит |
| <b>Сердечно-сосудистая система</b>          | –                              | Атриовентрикулярная блокада; миокардит  | –   |
| <b>Нервная система</b>                      | –                              | Менингит; менингоэнцефалит; невриты черепных нервов; радикулоневриты; синдром Баннварта | Энцефаломиелит; радикулопатии; церебральные васкулиты                     |
| <b>Опорно-двигательный аппарат</b>          | Миалгии                        | Мигрирующие боли в костях, суставах, мышцах; первые атаки артрита                       | Хронический полиартрит  |

в размерах и мигрирует от центра к периферии. Часть центра эритемы постепенно светлеет, а периферические участки образуют более яркое кольцо округлой или овальной формы [200].



Рис. 40. Кольцевая мигрирующая эритема на ранней стадии Лайм-боррелиоза [129].

Иногда на эритеме образуются одно или несколько просветлений, и она приобретает кольцевидную форму. У части больных могут появляться вторичные («дочерние») эритемы, которые не связаны с местом присасывания клеща и имеют меньший размер [203]. Больных беспокоят неприятные ощущения в области эритемы, могут быть сильное жжение, зуд и боль. Чаще всего эритема исчезает бесследно через 1–5 дней после назначения антибиотиков, а в 10–15 % случаев она разрешается через пигментацию или шелушение в более поздние сроки. Без лечения МЭ может сохраняться до 1–3 мес. Иногда эритема предшествует синдрому интоксикации, а в 20 % случаев – это первое и единственное клиническое проявление болезни. Могут встречаться и другие кожные проявления: уртикарная сыпь на лице, крапивница, небольшие преходящие красные точечные и кольцевидные высыпания [234]. В литературе приводятся единичные наблюдения атипичных поражений кожи в начальном периоде с развитием везикул, пустул, геморрагий [519].

Острый период может протекать без эритемы. В этом случае в клинике преобладают общеинфекционный синдром, рецидивирующие лихорадочные состояния, симптомы поражения оболочек мозга. Такое течение начала болезни (без эритемы) особенно характерно для заболеваний, вызванных недавно открытым видом патогенных боррелий *Borrelia miyamotoi* [183].

Часто у больных наблюдаются миалгии и артралгии. Нередко (15–19 %) в раннем периоде ЛБ регистрируется безжелтушный гепатит, который проявляется болями в правом подреберье, тошнотой, анорексией, гепатомегалией, умеренными изменениями показателей биохимических анализов с доброкачественным течением.

При ЛБ описаны периорбитальный отек, увеиты, кератиты, эписклериты, хориоретиниты, поражения зрительного нерва и даже паноптальмит. При сплошном офтальмологическом обследовании 140 больных с достоверным диагнозом Лайм-боррелиоз [108] поражение глаз боррелиозной этиологии было диагностировано у 2 % пациентов.

Первая стадия длится от 3 до 30 дней и заканчивается либо выздоровлением, вероятность которого возрастает при проведении адекватного антибактериального лечения, либо болезнь переходит во 2-ю и 3-ю стадии. Отсутствие симптомов болезни на 1-й стадии не исключает развития в дальнейшем поздних стадий ЛБ.

**Стадия ранней диссеминированной инфекции.** Развивается через несколько недель или месяцев после окончания стадии ранней локализованной инфекции. Стадия диссеминированной инфекции возникает у 10–15 % больных и характеризуется развитием неврологической, кардиологической, дерматологической симптоматики [203]. Характерен яркий клинический полиморфизм. Диссеминация боррелий может сопровождаться генерализованной лимфоаденопатией, конъюнктивитом, бронхитом, гепатитом, спленизмом, орхитом, микрогематурией или протеинемией.

Чаще всего 2-я стадия начинается в виде неврологических расстройств. Они проявляются в виде серозного (лимфоцитарного) менингита, невритов черепно-мозговых нервов, плекситов и радикулопатии. Сочетание симптомов поражения периферической (ПНС) и центральной (ЦНС) нервной системы является характерным для ЛБ. Процесс может захватывать все отделы ПНС, а также различные отделы ЦНС. В начале заболевания поражение нервной системы носит преимущественно воспалительный характер. По мере прогрессирования болезни все более явными становятся проявления дегенеративных изменений в нервной системе [104, 271].



Рис. 41. Односторонний парез лицевого нерва [129].

Неврит лицевого нерва может быть как одно- (рис. 41), так и двусторонним.

Двусторонний парез лицевой мускулатуры, развившийся в летне-осенний период, в эндемичном районе признается патогномоничным признаком ЛБ и вместе с соответствующим эпидемиологическим анамнезом позволяет безошибочно ставить диагноз [104]. Под влиянием антибиотикотерапии неврит лицевого нерва быстро регрессирует. Могут быть невриты глазодвигательных, зрительных и слуховых нервов. При ЛБ также может наблюдаться развитие энцефалитов, энцефаломиелитов, серозных менингитов, моно- и полиневропатий, хориоретинита, миелитической параплегии, миелорадикулоневрита, эпилептические приступы,

прогрессирующий энцефаломиелит [135]. Все эти синдромы могут наблюдаться как изолированно, так и в различных сочетаниях [17].

У больных с ЛБ отмечается психоорганический синдром поражения головного мозга – лаймоэнцефалопатия, характеризующаяся нарушением памяти и концентрации внимания, раздражительностью, депрессией, состоянием тревоги, умственной ригидностью [135]. У части больных эти явления носят устойчивый характер даже после антибиотикотерапии с формированием так называемого постлаймовского синдрома [114, 115, 186].

При ЛБ может иметь место миоцит с миалгиями. В биоптатах мышц больных при этом обнаруживаются лимфоплазматические инфильтраты вокруг мелких сосудов, дегенеративное перерождение мышечных волокон, очаговый некроз, а также, в большинстве случаев, спирохеты. Описан так называемый синдром фибромиалгии, проявляющийся распространенными мышечно-скелетными болями и наличием на теле множественных болезненных точек. Встречается данный синдром у 2–8 % больных ЛБ на различных стадиях болезни.



Сердечно-сосудистая система при ЛБ поражается реже, чем нервная. В США и Европе кардиты установлены у 4–10 % больных [295]. Признаки поражения сердечно-сосудистой системы чаще проявляются через 1–3 мес. от начала заболевания, т.е. во 2-й стадии болезни, и выражаются нарушением проводимости, развитием транзиторных атриовентрикулярных блокад различной степени, блокад пучка Гисса и его ветвей, нарушением ритма. Реже диагностируются миокардиты, перикардиты, дилатационная кардиомиопатия. Миокардит чаще носит доброкачественный характер. Описаны случаи поражения коронарной артерии с ишемией миокарда, формирование аневризмы коронарной артерии при хроническом течении ЛБ.

При углубленном изучении функционального состояния сердца (ЭКГ, эхокардиоскопия, определение активности кардиоселективных ферментов) пациентов без сопутствующей патологии в ранний период ЛБ [18] поражение сердца обнаружено у 91,7 % больных, и более выражено оно при безэритематозных формах болезни. Лайм-кардит в раннем периоде характеризуется скудной клинической симптоматикой и проявляется в 84,8 % изменениями ЭКГ и ЭХоКГ в виде синусовой брадикардии (49,5 %), нарушения проводимости (25,3 %), диффузных мышечных изменений (48,5%), развития перикардита (18,2 %), диастолической дисфункции миокарда (48,5 %), повышения уровня кардиоселективных ферментов (53,5 %). Данное исследование указывает на необходимость более углубленного обследования всех больных ЛБ для выявления кардиальных нарушений как в остром периоде, так и при диспансерном наблюдении в течение года. Отмечено также, что особенностью Лайм-кардита является латентное и легкое течение, быстрое восстановление изменений на фоне антибактериальной терапии [295]. Через 3 мес. от начала болезни признаки поражения миокарда сохранялись у 44,7 % пациентов [7].

Поражения кожи во 2-й стадии ЛБ относительно редки, могут протекать с вторичными кольцевидными элементами, диффузной эритемой, уртикарной сыпью, множественными эритематозными высыпаниями на ладонях. Наиболее часто наблюдается доброкачественная лимфоцитомы кожи (ДЛК), которая встречается преимущественно у женщин и детей (рис. 42).

В типичных случаях ДЛК локализуется в области уха, на околососочковом кружке молочной железы, в паховых областях и клинически характеризуется появлением безболезненного единичного, нечетко отграни-



Рис. 42. Доброкачественная лимфоцитомы кожи [129].



ченного инфильтрата, узелковых элементов (величиной с горошину) либо диссеминированных бляшек, окраска которых варьирует от синюшно-красной до буровато-коричневой. Длительность ДЛК (без лечения) от нескольких недель до месяцев и даже лет.

**Стадия хронической инфекции.** Частота формирования хронических форм по данным различных авторов колеблется от 11,5 до 22,5 % [17]. Переход в хроническое течение у больных, получавших антибиотики, – от 1,9 до 17,2 %, у пациентов, не получавших антибиотики, хронизация достигала 16–28 % [200]. Риск хронизации увеличивается при нерациональной антибиотикотерапии (в основном при начале курса более чем через 14 дней от начала заболевания), у лиц женского пола, наличии суставного синдрома и синдрома поражения центральной нервной системы в дебюте заболевания, длительности инкубационного периода 11–20 дней, безэритематозной форме заболевания, подостром или латентном начале болезни, позднем обращении за медицинской помощью [256, 403]. Хроническая инфекция формируется у 10% больных через 6 мес. – 2 года после острого периода [252].

Наиболее характерными в этом периоде являются поражения суставов (хронический Лайм-артрит) и кожи (хронический атрофический акродерматит), а также такие хронически текущие неврологические синдромы, как прогрессирующий рассеянный энцефаломиелит, полиневрит, явления нейропатии с демиелинизацией [108, 200].

Поражение суставов проявляется в виде трех вариантов: мигрирующей артралгии, доброкачественного рецидивирующего артрита, хронического прогрессирующего артрита [7] (рис. 43).

Типичное проявление поздней стадии болезни – поражение кожи в виде хронического атрофического акродерматита (рис. 44, 45).

При хроническом атрофическом акродерматите кожные изменения могут быть как односторонними, так и симметричными с локализацией на разгиба-



Рис. 43. Артрит коленного сустава [129].

тельных поверхностях кистей и стоп, реже – голеней и предплечий. В начале появляются сливные цианотично-красные пятна с инфильтрацией и отеком кожи. Впоследствии эритема разрешается и на ее месте образуется выраженная атрофия, а кожа приобретает вид папиросной бумаги и при дальнейшем прогрессировании процесса возникает очаговая склеродермия [519].

Схематично эволюцию кожных проявлений можно пред-



Рис. 44. Хронический атрофический акродерматит [129].



Рис. 45. Атрофия кожи при хроническом атрофическом акродерматите [129].

ставить следующим образом: присасывание клеща → инкубационный период → МЭ и вторичная эритема → лимфоцитома кожи → латентный период → хронический атрофический акродерматит.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Клиническая диагностика ЛБ может быть достоверна при наличии таких типичных, специфических признаков, как: КМЭ, хронический атрофический акродерматит, синдром Баннварта, двусторонний неврит лицевого нерва, наличие соответствующего эпидемиологического анамнеза. Мигрирующая эритема – патогномоничный симптом Лайм-боррелиоза, обнаружения которого достаточно для постановки окончательного диагноза даже без лабораторного подтверждения [295]. Затруднения в диагнозе вызывают формы заболевания, протекающие без эритемы [184], а также хронические поражения сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной системы и кожи [271].

В остром периоде болезни для общего анализа крови характерны повышение СОЭ, лейкоцитоз [200]. При наличии тошноты, рвоты, ригидности мышц затылка, положительном симптоме Кернига показана спинномозговая пункция с микроскопическим исследованием СМЖ (окрашивание мазка по Граму; подсчет форменных элементов, бактериологическое исследование, определение концентрации глюкозы и белка).

При сборе анамнеза и осмотре пациента обращают внимание на:

- сезонность (апрель–август);
- посещение эндемичных районов, леса, случаи нападения клещей;
- лихорадку;
- наличие сыпи на теле, эритемы в месте укуса клеща;
- ригидность мышц шеи;
- признаки воспаления суставов.

**Лечение и прогноз.** Дифференциальную диагностику проводят с другими трансмиссивными заболеваниями со сходным ареалом [114]. Изолированное

поражение суставов необходимо дифференцировать от инфекционного артрита, реактивного полиартрита, а в сочетании с патологией кожи – от коллагеноза. В отдельных случаях болезнь Лайма дифференцируют от острого ревматизма, при неврологических нарушениях – от других воспалительных заболеваний периферической и центральной нервной системы. При развитии миокардита, АВ-блокады нужно исключить инфекционный миокардит другой этиологии. Основу дифференциальной диагностики в этих случаях составляют серологические исследования на наличие антител к боррелиям [547].

Режим активности больного определяется тяжестью течения заболевания: палатный режим – при легком, среднетяжелом течении болезни; постельный – при тяжелом течении, миокардите, нарушениях ритма сердца, менингоэнцефалите, полиартрите. Специальной диеты для больных не требуется (стол № 15).

Основу лечения составляют антибактериальные препараты, дозы и длительность приема которых определяются стадией и формой болезни [203] (табл. 12). Своевременно начатое лечение способствует быстрому выздоровлению и предупреждает хронизацию процесса [108].

Таблица 12

## Схемы антибиотикотерапии при болезни Лайма

| Характер течения | Форма                                    | Препарат                        | Разовая доза | Способ введения             | Кратность приема | Длительность, сут. |  |
|------------------|--|---------------------------------|--------------|-----------------------------|------------------|--------------------|--|
| Острое           | Стадия ранней локализованной инфекции    | Основной препарат – доксициклин | 0,1 г        | Внутрь                      | 2                | 10                 |  |
|                  |  | Препараты выбора:               |              |                             |                  |                    |  |
|                  |  | амоксициллин                    | 0,5 г        | »                           | 3                | 10                 |  |
|                  |  | цефиксим                        | 0,4 г        | »                           | 1                | 10                 |  |
|                  |  | азитромицин                     | 0,5 г        | »                           | 1                | 10                 |  |
|                  | амоксиклав                               | 0,375 г                         | »            | 3                           | 10               |                    |  |
|                  | Стадия ранней диссеминированной инфекции | Основной препарат – цефтриаксон | 2 г          | Внутри-мышечно              | 1                | 14                 |  |
|                  |  | Альтернативные препараты:       |              |                             |                  |                    |  |
|                  |  | цефотаксим                      | 2 г          | »                           | 3                | 14                 |  |
|                  |  | пенициллин                      | 0,5–2 млн ЕД | »                           | 8                | 14                 |  |
| доксициклин      |  | 0,2 г                           | Внутрь       | 1                           | 14               |                    |  |
| амоксициллин     | 0,5 г                                    | »                               | 3            | 14                          |                  |                    |  |
| Хроническое      | I  | Основной препарат – цефтриаксон | 2 г          | Внутри-мышечно              | 1                | 21                 |  |
|                  |  | Препараты выбора:               |              |                             |                  |                    |  |
|                  |  | цефотаксим                      | 2 г          | »                           | 3                | 21                 |  |
|                  |  | пенициллин                      | 2–3 млн ЕД   | Внутри-мышечно, внутривенно | 6–8              | 21                 |  |

В случаях микст-инфекции (Лайм-боррелиоз и клещевой энцефалит) наряду с антибиотиками применяют иммуноглобулин против клещевого энцефалита в расчетных дозах [17]. Дезинтоксикационную терапию проводят по общим принципам. По индивидуальным показаниям применяют сосудистые средства, антиоксиданты. В период реабилитации проводят гипербарическую оксигенацию, ЛФК, массаж. Санаторно-курортное лечение показано пациентам в стадии ремиссии при хроническом течении с поражением костно-суставной и нервной систем [115].

Прогноз для жизни благоприятный. При поздно начатой или неадекватной терапии заболевание прогрессирует, приобретает хроническое течение и часто приводит к инвалидизации.

**Лабораторная диагностика.** Боррелии можно выделить с использованием среды BSK2 у больных из очагов кожных поражений, из крови и спинномозговой жидкости (при менингеальных формах), при исследовании переносчиков (в том числе снятых с людей) и теплокровных хозяев (наибольшая высеваемость из мочевого пузыря) в природных очагах.

Боррелии можно выявить в иксодовых клещах с помощью световой микроскопии (окраска по Романовскому – Гимзе), темнопольной и люминесцентной микроскопии, ПЦР.

Основные методы серологической диагностики – иммуноферментный анализ (ИФА) и реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярным антигеном *B. afzelii*, позволяющим обнаружить антитела к боррелиям группы ИКБ.

Молекулярно-биологическая диагностика основана на ПЦР выявлении ДНК боррелий в пробах биологического материала (биоптаты кожи с мест присасывания клещей, спинномозговая жидкость, кровь, моча) с детекцией методом электрофореза в геле или Real Time ПЦР. В описанных методах ПЦР-анализа в качестве мишеней используют разные фрагменты ДНК боррелий, включая гены *ospA*, *ospB*, флагеллина, 16S рРНК, 5S/23 рРНК межгенного спейсерного участка и др.

**Профилактика.** Существенно не отличается от профилактики других, передаваемых иксодовыми клещами инфекций. Основное значение имеют акарицидные обработки в природных очагах, меры неспецифической защиты, включая использование защитной одежды и специальных противоклещевых костюмов, само- и взаимоосмотры в очагах. При положительных результатах исследования снятых переносчиков эффективна превентивная терапия антибиотиками.

## БАРТОНЕЛЛЕЗЫ

**Этиология.** Бартонеллы – требовательные к питательным средам грамотрицательные альфа2-протеобактерии, которые были реклассифицированы из родов *Rochalimaea* [275] и *Grahamella* [263] в род *Bartonella* после сравнения результатов секвенирования 16S рРНК гена у входящих в него видов.

Названы в честь Alberto L. Barton, который описал эти микроорганизмы в 1909 г. при изучении агента болезни Карриона. По современной таксономии бартонеллы относят к отделу B12 Proteobacteria, классу Alphaproteobacteria, порядку Rhizobiales, семейству Bartonellaceae, роду *Bartonella*. Бартонеллы генетически близки с представителями семейства Brucellaceae (относятся к одному порядку). Типовой вид – *Bartonella bacilliformis*.

Представителей семейства Bartonellaceae описывают как аэробные грамотрицательные палочковидные бактерии, являющиеся паразитами эритроцитов человека и других позвоночных, в отдельных случаях – кожных и костных тканей, которых культивируют на бактериологических питательных средах (типа кровяного агара), многие из них имеют членистоногих переносчиков.

Род *Bartonella* в соответствии с «List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Genus *Bartonella*» включает к настоящему времени 25 видов (<http://www.bacterio.cict.fr/qr/bartonella.html>): *Bartonella alsatica*, *B. bacilliformis*, *B. birtlesii*, *B. bovis*, *B. capreoli*, *B. chomelii*, *B. clarridgeiae*, *B. cooperplainsensis*, *B. doshiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. henselae*, *B. japonica*, *B. koehlerae*, *B. peromysci*, *B. queenslandensis*, *B. quintana*, *B. rattaaustraliansi*, *B. rochalimae*, *B. schoenbuchensis*, *B. silvatica*, *B. talpae*, *B. taylorii*, *B. tribocorum*, *B. vinsonii* (subsp. *arupensis*, subsp. *berkhoffii*, subsp. *vinsonii*). По крайней мере семь из них (*Bartonella bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeiae*, *B. grahamii* и *B. vinsonii*) являются патогенами человека и ассоциируются с возрастающим разнообразием вызываемой патологии.

**Эпидемиология.** Исторически наши представления о рохалимеях (так назывались первые известные бартонеллы) были длительно связаны с возбудителем траншейной, окопной или волынской лихорадки – *Rochalimaea (Bartonella) quintana*, обширные эпидемии которой прошли в Европе в период Первой и Второй мировых войн. Эта инфекция была известна еще в средние века, ее выявляли в войсках под разными названиями.

Эпидемиологически (основной переносчик – платяная вошь) эта инфекция весьма напоминала сыпной тиф и часто ему сопутствовала. Заболевание распространялось через платяных вшей, и при наличии педикулеза и людской скученности принимало широкое эпидемическое распространение, особенно в войсках во время войн.

Возбудителем считается *Bartonella quintana*, хотя в современный период дополнительных микробиологических и генетических обследований больных траншейной лихорадкой не проводили. Во время Первой мировой войны этой инфекцией преимущественно в Европе переболело около миллиона человек. Наблюдалась заболеваемость и в период Второй мировой войны. В послевоенный период заболеваемость траншейной лихорадкой значительно снизилась, одновременно интерес к ее изучению был потерян.

Однако и в 1990-е годы при обследовании ранее неблагополучных территорий (Западная Украина) антитела к этому возбудителю выявляли у



различных возрастных групп сельского населения. Одной из особенностей этой кровяной инфекции является возможность длительного носительства возбудителя в крови (месяцы – годы).

Заражение возбудителем может происходить через укусы инфицированных платяных вшей, при втирании экскрементов вшей в кожу при чесании. Необходимо признать недостаточность современных представлений о распространении, эколого-эпидемиологических особенностях траншейной лихорадки, генетических характеристиках ее возбудителя.

**Болезнь кошачьих царапин** (cat scratch disease, CSD) описана R. Debre с соавт. [306]. Заболевание обычно связано с повреждениями кожных покровов, причиненными кошками или бытовыми контактами с этими животными (особенно котятами). Возбудителем считали различные микроорганизмы – хламидии, *Afipia felis*, *Bartonella henselae*. К примеру, в «Руководстве по зоонозам» (1983) заболевание описывают под названием «доброкачественный лимфоретикулез» (болезнь кошачьих царапин, небактериальный регионарный лимфаденит) и указывают, что его возбудитель впервые выделен В.И. Червонским с соавт. в 1963 г. и отнесен к хламидиям (гальпровиям). В 1988 г. от больных болезнью кошачьих царапин был выделен возбудитель, в дальнейшем идентифицированный как *Afipia felis* [274]. Однако оказалось, что хотя этого возбудителя достаточно часто обнаруживают у больных CSD, возбудителем болезни кошачьих царапин является другой патоген – *Bartonella henselae*, что было убедительно доказано с помощью серологических и генетических методов [250, 473]. Этот вид бартоnell выделители от больных CSD людей, домашних кошек и их блох.

**Болезнь Карриона** является эндемичной для северо-западных районов Южной Америки, ее разновидность – перуанская бородавка – была известна индейцам еще до открытия Америки европейцами, характеризуется намного более тяжелым течением, передается москитами.

**Персистентная лихорадка**, сопровождающаяся бактеремией бартоnellезной этиологии, чаще вызывается двумя видами – *B. henselae* и *B. quintana*. Заболевание в основном развивается у иммунодефицитных больных. Эпидемиология и особенности заражения изучены недостаточно, считается, что заболевание не связано с платяными вшами.

**Бациллярный ангиоматоз** эпидемиологически изучен мало. Основным этиологическим агентом считают *B. henselae*, хотя у части больных выявляют *B. quintana*.

Трансмиссия бартоnell в природных очагах может осуществляться при укусах кровососущих членистоногих (блох, вшей, комаров, москитов, иксодовых клещей и др.) или повреждениях кожных покровов.

Основным переносчиком «клещевых» бартоnell в Европе считаются *Ixodes ricinus* [485, 494, 496]. Основным видом выявляемых в иксодовых клещах бартоnell в мире является *B. henselae*, реже встречается *B. quintana*.



В отдельных регионах в клещах родов *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis* обнаружены и другие виды бартоонелл: *B. doshiae*, *B. rattimassiliensis* и *B. tribocorum* в Азии, *B. bacilliformis* и *B. capreoli* в Европе, *B. washoensis*, *B. tamiae* и *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* в США, причем часто в сочетании с различными видами передаваемых клещами патогенов.

Бартоонеллы выявлены в ряде регионов России. В Московской области от пациентов изолирована *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, от диких млекопитающих – *B. grahamii* и *B. taylorii* [87, 132]. В Новосибирской области в иксодовых клещах, комарах и крови больных была идентифицирована ДНК *B. henselae* и *B. quintana* [428, 470]. На Дальнем Востоке в мелких млекопитающих обнаружены *B. grahamii* и *B. taylorii*, а также генотип бартоонелл, кандидат в новый вид [424]. В Омской области выявлены антитела к бартоонеллам у больных с лимфаденитами, ДНК бартоонелл обнаружена в органах мелких млекопитающих и в таежных клещах, снятых с людей [167].

Вопрос о заболеваниях людей, связанных с передачей бартоонелл при присасывании клещей, не имеет однозначной интерпретации. D. Lucey с соавт. [409] описали два случая инфекции, связанных с инфицированием *B. henselae* после присасывания иксодовых клещей. Значительно позднее от больного была изолирована культура *B. henselae*, однако на основании сероконверсии к *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* сделано заключение о коинфекции или хронической инфекции, связанной с *B. henselae* [273]. Как оказалось в дальнейшем, очень сложно дифференцировать источник заражения (в ряде случаев это кошки).

E. Eskow с соавт. [326] описали микст-случаи заболеваний бартоонеллезами и болезнью Лайма в Нью-Джерси (США). Аналогичные данные приводятся в отношении пациентов из Польши [457].

Недавно показаны возможность трансстадиальной передачи *B. henselae* у клещей *I. ricinus* и отсутствие у них трансвариальной передачи в экспериментальных условиях [300].

Однако S.R. Telford и G.P. Wormser [529], проанализировав имеющуюся научную литературу по данному вопросу, приходят к заключению об отсутствии хорошо документированных случаев бартоонеллезов, обусловленных присасыванием иксодовых клещей, несмотря на выявление ДНК бартоонелл в иксодовых клещах. По нашему мнению, трансмиссивная передача бартоонелл иксодовыми клещами не имеет существенного эпидемиологического значения по сравнению с другими механизмами заражения и требует дополнительного изучения.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Бартоонеллы – облигатные внутриклеточные патогены. Механизм внутриклеточного проникновения включает фазы адгезии, внедрения (интернализации) за счет рецепторного эндоцитоза, формирования внутриклеточной эндосомы, размножения возбудителя, гибель клетки. В отличие от других внутриклеточных возбудителей, размножение бартоонелл в клетке происходит медленно, пролиферативные

процессы преобладают над деструктивными, что обуславливает возможность длительной персистенции инфекции и вероятность рецидивов [493].

Бартонеллы паразитируют в эритроцитах, эндотелиальных клетках и клетках эндокарда. Для их развития необходимы гемин и другие продукты распада эритроцитов. В организме чувствительных хозяев внеклеточно растут медленно, чаще паразитируют внутриклеточно в эритроцитах, эндотелиальных клетках сосудистой системы и эндокарда. Способны вызывать пролиферацию клеток эндотелия и рост мелких капиллярных сосудов, приводя к ангиоматозу [278].

#### **Клиническая характеристика.**

**Клиническая классификация** не разработана. По характеру течения выделяют: острые заболевания (вольнская, или окопная, лихорадка; болезнь Карриона, или лихорадка Оройя), подострые (болезнь кошачьих царапин, или доброкачественный лимфоретикулез), а также хронические (бациллярный ангиоматоз; перуанская бородавка; пурпурный гепатит; эндокардиты; длительное лихорадочное состояние с бактериемией) [178].

**Клиническая картина.** Клинические проявления во многом определяются видом бартонелл и локализацией возбудителя. Известны следующие болезни и патологические состояния, вызываемые бартонеллами [383, 404]:

- траншейная лихорадка (*B. quintana*);
- болезнь кошачьих царапин (*B. henselae*);
- болезнь Карриона в острой (лихорадка Оройя) и хронической (перуанская бородавка) формах (*B. bacilliformis*);
- бациллярный ангиоматоз кожи и его внекожная форма (*B. clarridgeiae*, *B. quintana*, *B. henselae*);
- рохалимийный (бартонеллезный) синдром с бактериемией;
- бациллярный пелиозный гепатит, сплениит (*B. quintana*, *B. henselae*);
- эндокардиты (*B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*);
- внекожная диссеминированная инфекция (синоним – хроническая лимфаденопатия);
- хроническая бактериемия;
- ретинит;
- энцефалопатия.

Как возбудители трансмиссивных инфекций, переносимых клещами, возможное значение имеют *Bartonella henselae*, *B. quintana* и *B. bacilliformis* [206, 272].

**Лечение и прогноз.** Оптимальные режимы лечения бартонеллезом еще не установлены. Показано, что *in vitro* бартонеллы чувствительны к большинству антибиотиков [272]. Но эффективность терапии зависит как от иммунного статуса пациента, так и от локализации возбудителя в организме человека.

Основу этиотропной терапии в настоящее время составляет применение препаратов группы тетрациклинов, макролидов, фторхинолонов и рифампицина [293].

Особенно длительно лечение должно проводиться при хронических формах бартонеллезов. В частности, лечение бациллярного ангиоматоза занимает от 2 нед. до нескольких месяцев, а у ВИЧ-инфицированных – пожизненно [178]. Для лечения эндокардитов бартонеллезной этиологии рекомендуется пролонгированный курс антимикробной терапии с последующим хирургическим удалением пораженных клапанов и продолжением внутривенного введения препарата до 6 нед. после операции. При этом хороший эффект оказывают эритромицин, а также доксициклин, миноциклин, тетрациклин, рокситромицин, норфлоксацин и ципрофлоксацин. При хронической персистирующей бактериемии назначение гентамицина и доксициклина существенно улучшает прогноз [462].

Прогноз бартонеллезной инфекции у человека зависит от формы ее проявления. Болезнь кошачьих царапин (доброкачественный лимфоретикулез) заканчивается самопроизвольным излечением. Прогноз благоприятный, смертельные исходы не описаны. При хронических формах, особенно в отсутствии этиотропной терапии, и при поражении жизненно важных органов (в частности, клапанов сердца) прогноз неблагоприятен.

**Лабораторная диагностика.** Разработанных и утвержденных стандартных методов лабораторной диагностики бартонеллезов в России в настоящее время нет. В мировой практике для серологической диагностики бартонеллезов используют преимущественно реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярными антигенами из бартонелл различных видов.

Выделение возбудителя осуществляют на специальных кровяных средах сложного состава в основном в микроаэрофильных условиях. Можно использовать шоколадный агар; при температуре 37 °С культивируют в течение не менее 7 сут.

Для молекулярно-биологического выявления бартонелл в переносчиках, органах животных, пробах крови больных используют ПЦР с родоспецифическими праймерами. Чаще применяют ПЦР с праймерами, комплементарными участкам 16S-23S межгенной спейсерной области (internal transcribed spacer, ITS), специфичной для этой группы возбудителей. Пробы также исследуют с праймерами к гену цитратсинтазы (*glt A*), RNA-полимеразы В (*rpo D*), гену белка теплового шока 60kDa (*gro EL*).

**Профилактика.** Специфическая профилактика бартонеллезов не разработана. Неспецифическая профилактика включает борьбу с переносчиками и теплокровными хозяевами (преимущественно грызуны) бартонелл.

## ЛИХОРАДКА КУ

**Этиология.** Свое название инфекция получила от первых букв (Qu) английского слова «querry» (неясный, неопределенный), т.е. «лихорадка неясного генеза». Возбудитель – *Coxiella burnetii* – относится к отряду B12 Proteobacteria,

классу Gammaproteobacteria, порядку Legionellales, семейству Coxiellaceae, в состав которого включены роды *Coxiella* и *Rickettsiella*.

Коксиеллы Бернета – облигатные фаголизосомальные паразиты эукариотических клеток, не размножающиеся на питательных средах. *C. burnetii* культивируют в куриных эмбрионах, культурах клеток, в биопробах на различных лабораторных животных.

Коксиеллы мельче риккетсий, способны образовывать инфраформы (менее 40 нм), легко проходящие через бактериальные фильтры, проявляют значительную устойчивость во внешней среде. Короткие грамотрицательные коккобактерии размером  $0,2 \times 0,7$  мкм, плеоморфны. По Здродовскому и Романовскому – Гимзе окрашиваются в красный цвет.

Выделяют фазовые вариации коксиелл, аналогичные R- и S-формам бактерий. Коксиеллы в фазе 1 могут переходить в фазу 2 при пассажах в желточных мешках куриных эмбрионов. Возбудитель в фазах 1 и 2 отличается по вирулентности, строению, иммуногенности и другим свойствам. Коксиеллы в фазе 1 имеют в клеточной оболочке полисахарид, обладают большей вирулентностью и иммуногенностью, не поглощаются фагоцитами при отсутствии антител. Коксиеллы в фазе 2 менее вирулентны, чувствительны к фагоцитозу, у них отсутствуют антигенные детерминанты полисахаридного антигена фазы 1.

Коксиеллы Бернета отличаются высокой устойчивостью к неблагоприятным физическим и химическим факторам.

**Эпидемиология.** Лихорадка Ку – зооноз преимущественно сельскохозяйственных животных. Характеризуется множественностью источников (прежде всего пуховые козы, овцы, крупный рогатый скот, меньше птицы) и факторов передачи инфекции (молоко, мясо, шкуры, вода, солома, пыль и др.). С наибольшей частотой заражение людей происходит прямо или опосредовано от сельскохозяйственных животных. Ведущее значение имеют аспирационный и контактный пути передачи, меньшее – алиментарный. Трансмиссивный путь передачи является крайне редким и в условиях России маловероятным. С учетом высокой устойчивости возбудителя особое значение при лихорадке Ку имеет пылевая инфекция.

**Патогенез и патологическая анатомия.** В отличие от других видов риккетсий, коксиеллы Бернета не обладают тропизмом к клеткам эндотелия сосудов, они размножаются преимущественно в гистиоцитах и макрофагах [309]. В зависимости от путей передачи ворота инфекции могут быть самые различные: органы дыхания, пищеварения, кожа. Ворота инфекции в какой-то степени определяют и клиническое течение заболевания. В частности, по данным разных авторов, частота пневмоний как клинической формы лихорадки Ку колеблется от 3–5 до 60–70 % [80, 127, 535]. На коже в месте внедрения возбудителя первичного аффекта не образуется. Независимо от пути инфицирования коксиеллы попадают в кровь и фиксируются в мононуклеарных фагоцитах. В тканях развивается доброкачественный ретикулоэндотелиоз [85].

Принято выделять следующие фазы этого процесса [112].

1. Внедрение риккетсий в организм без патологических местных проявлений.

2. Лимфо- и гематогенный занос возбудителя в циркуляторную систему (первичная риккетсиемия) с последующим его внедрением в макрофаги и гистиоциты.

3. Размножение риккетсий в гистиоцитах, а затем и в клетках моноцитарно-макрофагальной системы.

4. Вторичная риккетсиемия и токсикоз с диссеминацией возбудителя в новые очаги макрофагальной системы (формирование вторичных очагов инфекции во внутренних органах).

5. Развитие аллергических реакций организма с формированием иммунных комплексов и их «оседанием» на тканях (например, створках сердечных клапанов).

6. Формирование иммунитета, достаточно выраженного и стойкого (с элиминацией возбудителя и выздоровлением) либо ненапряженного (с вторичной риккетсиемией и развитием затяжных и хронических форм).

Схема патогенеза лихорадки Ку представлена на рис. 46 [112].

Перенесенное заболевание оставляет после себя стойкий, длительный иммунитет. Важной особенностью патогенеза лихорадки Ку является возможность затяжного, хронического течения болезни с длительной персистенцией возбудителя. Это, вероятно, связано с дефектами формирующегося иммунного ответа: незавершенным фагоцитозом, а также первичным и вторичным иммунодефицитом.

Морфологически лихорадка Ку – доброкачественный ретикулоэндотелиоз. При гистологическом исследовании легочной ткани фиксируются воспалительные экссудативные явления, лимфоцитарные и макрофагальные инфильтрации в интерстиции. При поражении печени развивается гранулематозный гепатит с гиперплазией клеток Купфера. На биопсии выявляются гранулемы, состоящие из фиброзного кольца снаружи и гранулемы внутри без казеозного распада [549].

#### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** A78.0. Лихорадка Ку.

#### **Клиническая классификация.**

По формам:

- острые (2–4 нед.);
- затяжные (1–3 мес.);
- хронические (3–12 мес. и более);
- стертые.

По степени тяжести:

- легкие;
- среднетяжелые;

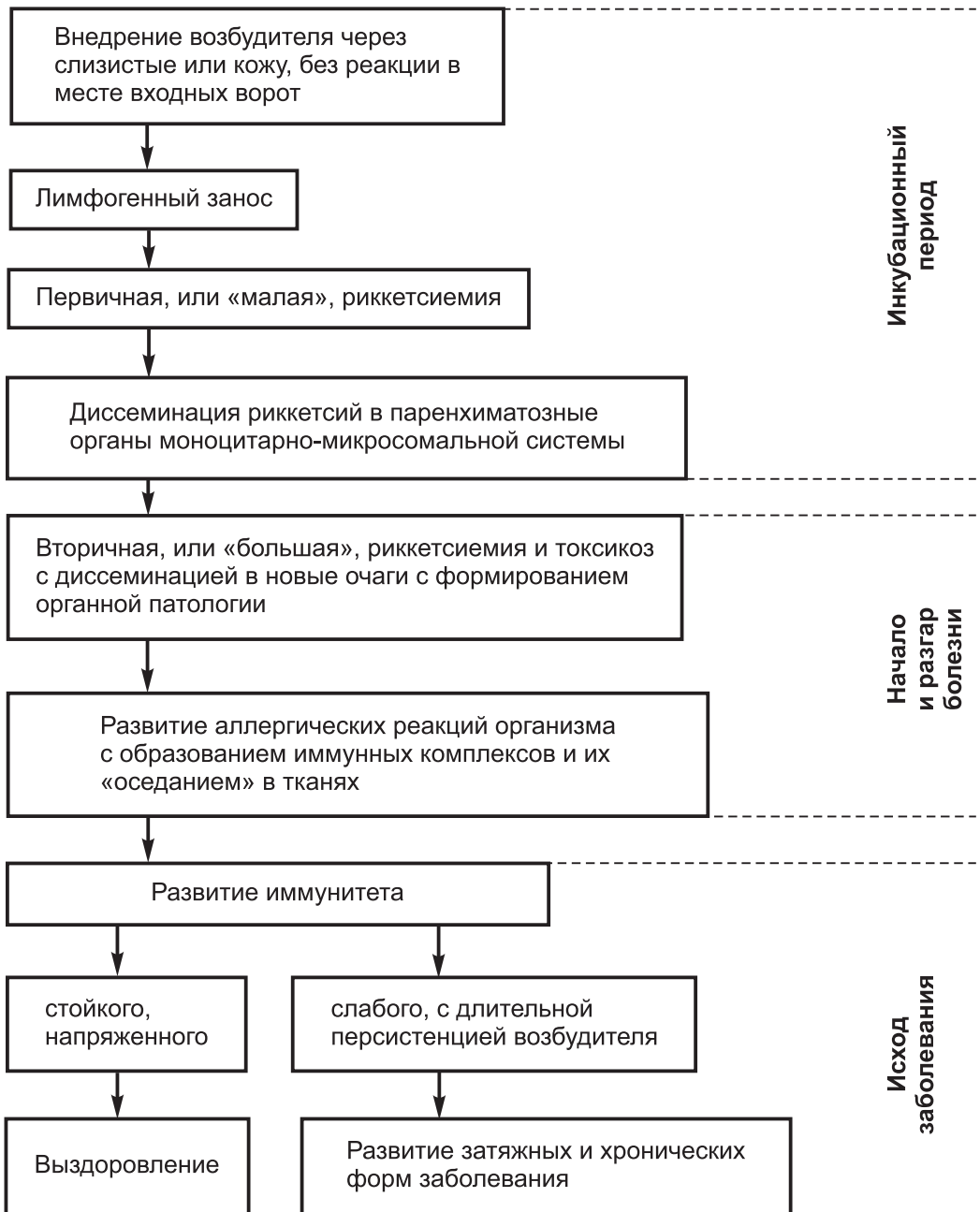


Рис. 46. Схема патогенеза лихорадки Ку.

- тяжелые;
- очень тяжелые.

Критерием определения тяжести служит выраженность лихорадки, интоксикации и органной патологии.



**Клиническая картина.** Впервые была описана Е.Н. Derrick в 1935–1936 гг. [310] по материалам вспышки неизвестной лихорадки среди работников, обрабатывающих плантации в Брисбене (Австралия).

Инкубационный период около 20 дней (от 14 до 39 дней). В клинической картине чаще всего преобладают пневмония, гепатит или неврологические проявления. При анализе 1300 случаев лихорадки Ку основным проявлением в 40 % был острый гепатит, пневмония – в 17 %, сочетание гепатита и пневмонии – в 20 %, лихорадка без симптомов поражения внутренних органов – в 14 % [469].

Клиническая картина лихорадки Ку характеризуется полиморфизмом и во многом зависит от пути инфицирования, а также инфицирующей дозы риккетсий. Для заболевания свойственна цикличность течения с развитием периодов: инкубационного, начального, разгара и реконвалесценции [112].

Начальный период, как правило, длится 3–5 дней. Клиника лихорадки Ку зависит от возраста больного. У взрослых пациентов чаще встречаются риккетсиозные пневмонии, у детей превалируют неспецифические симптомы: лихорадка, головная боль, миалгии, анорексия. У всех категорий пациентов болезнь начинается остро, с внезапного озноба, иногда потрясающего, температура быстро достигает 39–40 °С. Наблюдаются артралгии, светобоязнь, головные боли, боли в ретроорбитальной области, потеря веса, выраженная слабость. Больных беспокоит слабость, разбитость, бессонница, сухой кашель, боли в мышцах, артралгии. У части больных бывают головокружение, тошнота и рвота. При легких формах болезнь может начинаться постепенно, с небольшого недомогания, субфебрильной температуры.

При осмотре выявляются гиперемия лица и инъекция сосудов склер, зев гиперемирован, у отдельных больных наблюдается энантема (рис. 47). При аускультации выслушивают сухие или влажные хрипы. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают брадикардию, снижение артериального давления, приглушенность тонов сердца.

Период разгара болезни характеризуется высокой температурой – 39–40 °С. Лихорадка может быть постоянного типа, ремиттирующей, неправильной, волнообразной. Больных беспокоят ознобы и ночные поты. Длительность лихорадки чаще составляет 1–2 нед. При проведении адекватной антибиотикотерапии лихорадка обычно не превышает 6–10 дней. Снижение температуры тела происходит путем укороченного лизиса в течение 2–4 дней.

Изменения кожи сводятся в основном к гиперемии лица и шеи. Первичного аффекта при лихорадке Ку не бывает, хотя у некоторых больных могут появляться элементы сыпи, которые чаще напоминают брюшно-тифозные розеола. Геморрагических элементов при лихорадке Ку не наблюдается, резистентность сосудистой стенки остается нормальной.

Характерное проявление болезни – поражение органов дыхания. Больные жалуются на кашель, нередко уже в начальном периоде болезни. При пневмонии на рентгенограммах фиксируют инфильтрационные изменения различ-

ных размеров и локализаций. Пневмонии имеют скудную аускультативную картину или вообще не определяются аускультативно. При вовлечении в воспаление плевры наблюдаются боли в боку при дыхании, шум трения плевры, особенно у пожилых людей [419].

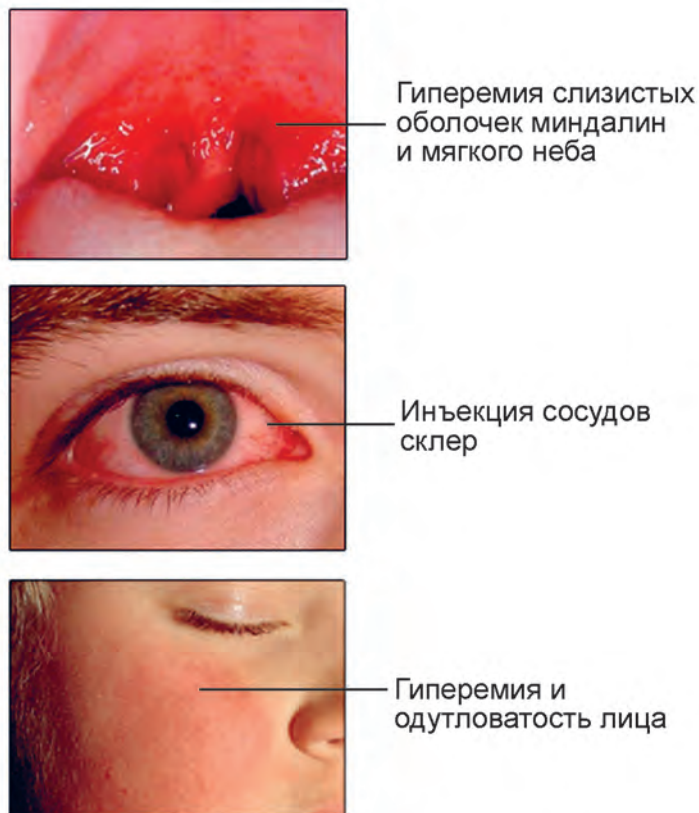


Рис. 47. Клинические проявления Ку-лихорадки [67].

Рассасывание воспалительных изменений в легких происходит медленно, длительно сохраняются рентгенологические признаки пневмонии.

Со стороны органов пищеварения отмечается снижение аппетита, у отдельных больных могут быть тошнота и рвота, у некоторых отмечаются боли в животе без четкой локализации. У большинства пациентов выявляется увеличение печени и селезенки. С помощью биохимических исследований можно обнаружить умеренное повышение активности печеночных трансаминаз.

Неврологические проявления варьируют от упорной головной боли, бессонницы, раздражительности, возбуждения до асептического менингоэнцефалита. В единичных случаях отмечаются невриты и полиневриты.

К атипичным формам лихорадки Ку относятся риккетсиозный остеомиелит, перикардит или миокардит [112].

Реконвалесценция характеризуется нормализацией температуры, однако в этот период возможен длительный астеновегетативный синдром.

Хроническое течение лихорадки Ку определяется как заболевание, длящееся более 6 мес. начиная с острого периода. Хроническое течение в настоящее время встречается редко. Чаще оно наблюдается у лиц с иммунодефицитом либо пороками развития сердца или периферических сосудов. По данным литературы, хроническое течение выявляли через 1–10 лет после острого периода. Длительная персистенция риккетсий клинически характеризуется субфебрильной температурой, вегетативно-сосудистыми расстройствами, вялотекущей пневмонией, миокардитом.

Легкие и стертые формы лихорадки Ку в эндемических очагах встречаются довольно часто, о чем свидетельствуют находки антител к риккетсиям у 3–6 % здоровых лиц. Осложнения – эндокардиты, гепатиты, энцефалопатии, миокардиты, артриты – обусловлены наслоением вторичной бактериальной инфекции.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Изменения в общем анализе крови характеризуются лейкопенией, нейтропенией и анэозинофилией, характерны также относительный лимфоцитоз, небольшое увеличение СОЭ. В период разгара возможна и тромбоцитопения. В моче в тяжелых случаях определяются протеинурия, гематурия, цилиндрурия.

Клиническая диагностика затруднена. Необходимо учитывать эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемических очагах, контакт со скотом, употребление сырого молока, заболеваемость лихорадкой Ку). Из клинических проявлений диагностическое значение имеют: острое начало, быстрое повышение температуры тела до высоких цифр, боли в глазных яблоках, гиперемия лица, инъекция сосудов склер, раннее увеличение печени и селезенки, развитие интерстициальной пневмонии, гепатита. Дифференциальный диагноз проводят с пневмониями, легионеллезом, микоплазмозом, вирусными гепатитами, бруцеллезом, возвратным сыпным тифом, туляремией, гриппом, брюшным тифом, острой формой бруцеллеза, лептоспирозом, орнитозом, инфекционными кардиоваскулярными заболеваниями [83, 112].

**Лечение и прогноз.** Лихорадка Ку успешно лечится тетрациклинами, в том числе доксициклином. Тетрациклин назначают в дозе 0,4–0,6 г 4 раза в день в течение 3 сут., затем дозу уменьшают до 0,3–0,4 г 4 раза в сутки и лечение продолжают до 3-го дня периода апирексии. Доксициклин назначается взрослым по 100–200 мг 2 раза в день. Как альтернативное лечение могут использоваться хинолоны, рифампицин, котримоксазол. Общая длительность курса антибиотикотерапии в основном составляет 8–10 дней [422].

При эндокардите терапия должна быть более интенсивной и обычно включает комбинацию двух препаратов: доксициклина и одного из фторхинолонов с длительностью приема до нескольких месяцев [468]. Однако уже есть сообщения о развитии резистентности риккетсий к фторхинолонам [430].

Патогенетическая терапия проводится дезинтоксикационными растворами, антигистаминными и противовоспалительными препаратами.

При современных методах лечения прогноз благоприятный.

**Лабораторная диагностика.** Диагноз лихорадки Ку вследствие полиморфизма клинического течения невозможен без лабораторного подтверждения. Чаще используют серологические методы диагностики. Основной метод – РСК. Наряду с ним используют более чувствительные методы – РНИФ и ИФА. У больных преобладают антитела к антигену *C. burnetii* фазы 2; антитела к антигену фазы 1 преобладают при формировании хронического течения. В Санкт-Петербургском НИИЭМ им. Пастера разработаны тест-системы ИФА для выявления антигена коксиелл и антител к антигенам коксиелл Бернета.

Выделение возбудителя требует особых режимных мер (микроорганизм 2-й группы патогенности), вакцинации персонала лаборатории, защиты от возможного аэрогенного заражения и может проводиться только в специализированных риккетсиологических лабораториях. Используют метод биопроб на морских свинках, беспородных белых мышах, культивирование в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов.

Молекулярная диагностика лихорадки Ку основана на использовании ряда технологий. Для дифференциации штаммов применяют MLVA (мультилокусный, основанный на вариабельности числа tandemных повторов, анализ). Для выявления ДНК коксиелл в различных биологических материалах, включая пробы от сельскохозяйственных и диких животных, иксодовых клещей, используют различные варианты ПЦР с праймерами, комплементарными специфическим фрагментам генов плазмид QpH1 (ген *cbhE1*) и QpRS (ген *cbbE1*), хромосомных генов супероксиддисмутазы (*sod*), изоцитратдегидрогеназы (*icd*), белка наружной мембраны (*com1*), транспозазы в транспозон-подобном IS-элементе 1111.

**Профилактика.** Разработаны живая («М-44») и химическая вакцины против лихорадки Ку. Основные мероприятия проводятся по санации очагов лихорадки Ку среди сельскохозяйственных животных в соответствии с СП 3.1.7.2811-10 «Профилактика коксиеллеза (лихорадка Ку): санитарно-эпидемиологические правила» и действующими ветеринарно-санитарными правилами [50].

## РИККЕТСИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Термин «риккетсии», введенный Н. Da Rocha-Lima (1916) в честь американского исследователя Н.Т. Ricketts, объединяет обширную группу грамотрицательных микроорганизмов, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими.

Изначально таксономия и классификация риккетсий основывались на изучении фенотипических характеристик. Учитывали морфологические и

тинкториальные свойства, внутриклеточную локализацию, температурный оптимум культивирования в развивающихся куриных эмбрионах, восприимчивость лабораторных животных (морские свинки, белые мыши), антигенные характеристики, а также географическое распространение и специфические связи с переносчиками [171].

Результаты, полученные при изучении гена, кодирующего 16S рРНК [518] представителей порядка Rickettsiales, позволили внести некоторые изменения в классификацию, изложенную в «Bergey's Manual». Порядок Rickettsiales сохранил свое место в альфа-подклассе Proteobacteria, однако реклассификация коснулась некоторых родов и видов. Три представителя этого порядка (*Rickettsiella grilli*, *Coxiella burnetii* и *Wolbachia persica*) были перемещены в гамма-подгруппу Proteobacteria [486, 553]. Роды *Rochalimaea* и *Grahamella* были перемещены в род *Bartonella*, который убрали из порядка Rickettsiales [263, 275].

Порядок Rickettsiales класса Proteobacteria домена *Bacteria* включает в настоящее время три семейства: Rickettsiaceae (роды *Rickettsia* и *Orientia*), Anaplasmataceae (роды *Anaplasma*, *Aegyptianella*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*) и *Holosporaceae* (род *Holospora*). Также в него входят шесть родов с неопределенным местоположением (*Caedibacter*, *Lyticum*, «*Odyssella*», *Pseudocaedibacter*, *Symbiotes* и *Tectibacter*).

Среди микроорганизмов порядка Rickettsiales особое место занимают представители рода *Rickettsia* в связи с их эволюционным родством с митохондриями эукариотов. В составе рода традиционно выделяли две группы: клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ). В дополнение к этому предложено создать новую группу внутри рода *Rickettsia*, включая *R. canadensis*, *R. bellii* и АВ bacterium [518]. Молекулярная доля Г+Ц в ДНК исследованных видов – 30–32,5 %. Типовой вид – *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima, 1916 (риккетсия Провачека).

В настоящее время для классификации риккетсий наибольшее значение имеют методы геносистематики. Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16S rRNA и цитратсинтазу (*gltA*), *Rickettsia*-специфические *OmpA* и *OmpB* гены, кодирующие поверхностные высокомолекулярные белки *rOmpA* (190КД) и *rOmpB* (120 КД), ген D (термостабильный цитоплазмальный белок PS120) соответственно [338, 486–488, 497]. Конкретные критерии для дифференциации риккетсий на уровне рода, вида и группы приведены в работе [334]. Эти критерии могут быть использованы для официального описания риккетсии как нового вида только при наличии изученных изолятов [467].

Генетические исследования позволили выделить шесть подгрупп: *R. rickettsii*, *R. massiliae*, *R. akari*, *R. helvetica* (эти четыре подгруппы соответствуют группе КПЛ), *R. prowazekii* (соответствует группе СТ) и *R. canadensis* (предковая или «ancestral» группа, предшествующая разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ) (рис. 48).

- |                                   |   |   |
|-----------------------------------|---|---|
| A. <i>R. rickettsii</i> подгруппа | } | 1 |
| 1. <i>R. conorii</i>              |   |   |
| 2. <i>R. rickettsii</i>           |   |   |
| 3. <i>R. peacockii</i>            |   |   |
| 4. <i>R. sibirica</i>             |   |   |
| 5. <i>R. africae</i>              |   |   |
| 6. <i>R. slovaca</i>              |   |   |
| 7. <i>R. japonica</i>             |   |   |
| 8. <i>R. heilongjiangensis</i>    |   |   |
| 9. <i>R. honei</i>                |   |   |
| 10. <i>R. parkeri</i>             |   |   |
| B. <i>R. massiliae</i> подгруппа  | } | 1 |
| 11. <i>R. massiliae</i>           |   |   |
| 12. <i>R. rhipicephali</i>        |   |   |
| 13. <i>R. montanensis</i>         |   |   |
| 14. <i>R. raoultii</i>            |   |   |
| 15. <i>R. andeanae</i>            |   |   |
| 16. <i>R. aeschlimannii</i>       |   |   |
| C. <i>R. helvetica</i> подгруппа  | } | 1 |
| 17. <i>R. helvetica</i>           |   |   |
| 18. <i>R. asiatica</i>            |   |   |
| 19. <i>R. tamurae</i>             |   |   |
| 20. <i>R. monacensis</i>          |   |   |
| D. <i>R. akari</i> подгруппа      | } | 1 |
| 21. <i>R. akari</i>               |   |   |
| 22. <i>R. australis</i>           |   |   |
| 23. <i>R. felis</i>               |   |   |
| 24. <i>R. hoogstraalii</i>        |   |   |
| E. <i>R. canadensis</i> подгруппа | } | 2 |
| 25. <i>R. canadensis</i>          |   |   |
| 26. <i>R. tarasevichiae</i>       |   |   |
| 27. <i>R. bellii</i>              |   |   |
| F. <i>R. prowazekii</i> подгруппа | } | 3 |
| 28. <i>R. prowazekii</i>          |   |   |
| 29. <i>R. typhi</i>               |   |   |

Рис. 48. Основные виды и подгруппы рода *Rickettsia*.

1 – группа клещевых пятнистых лихорадок; 2 – предковая группа; 3 – группа сыпного тифа.

В соответствии с разработанными критериями фенотипической и генетической идентификации, согласно «List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature», в настоящее время Genus *Rickettsia* включает 27 видов риккетсий (<http://www.bacterio.cict.fr/qr/rickettsia.html>).

К группе «предшественников» отнесены *Rickettsia bellii*, *R. canadensis* и *R. Tarasevichae*, к группе СТ – *R. prowazekii* (возбудитель эпидемического, передаваемого вшами, сыпного тифа и болезни Брилля (рецидивная форма сыпного тифа у ранее переболевших)) и *R. typhi* (возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа), остальные 22 вида причислены



к группе КПЛ. Среди них *R. rickettsii* – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) в Америке, *R. conorii* – возбудитель марсельской (средиземноморской) лихорадки в странах Средиземноморского бассейна, *R. sibirica* – возбудитель клещевого риккетсиоза (клещевого сыпного тифа) в Азиатской части России, Казахстане, Монголии и Китае, *R. africae* (в Африке), *R. slovaca* – возбудитель синдрома TIBOLA (DEBONEL) в Европе, *R. honei* – возбудитель лихорадки островов Флиндерса (выявлен также в Азии и Америке), *R. japonica* – возбудитель Японской пятнистой лихорадки, *R. australis* – возбудитель Австралийского клещевого риккетсиоза, *R. akari* – возбудитель осповидного или гамазового клещевого риккетсиоза, *R. felis* (связана с кошачьими блохами), *R. aeschlimannii*, *R. helvetica* (в Швейцарии и некоторых других европейских странах в зоне распространения клещей *Ixodes ricinus*, близкие генотипы обнаружены в Японии и России), *R. heilongjiangensis* (Китай, Россия), *R. massiliae*, *R. rhipicephali*, *R. montanensis*, *R. parkeri*, *R. peacockii*, *R. monacensis*, *R. raoultii*, *R. andeanae*, *R. asiatica*, *R. hoogstraalii*, *R. tamurae*. Из них не установлена патогенность для человека у *R. andeanae*, *R. asiatica*, *R. hoogstraalii*, *R. massiliae*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali*, *R. tamurae*.

За последние 20 лет этот список пополнили 14 риккетсий, которые получили официальный статус вида: *R. aeschlimannii* (1997), *R. africae* (1996), *R. asiatica* (2006), *R. felis* (2001), *R. heilongjiangensis* (2006), *R. helvetica* (1993), *R. honei* (1998), *R. hoogstraalii* (2010), *R. japonica* (1992), *R. massiliae* (1993), *R. peacockii* (1997), *R. raoultii* (2008), *R. slovaca* (1998), *R. tamurae* (2006). *R. monacensis* была описана как вид в 2002 г. [506], но в официальный перечень пока не включена.

Возбудитель лихорадки цуцугамуши – *Orientia tsutsugamushi* (ранее – *Rickettsia tsutsugamushi*) реквалифицирован из группы цуцугамуши рода *Rickettsia* в самостоятельный род *Orientia* [525]. Ранее входил в состав рода *Rickettsia* на правах серогруппы. Отмечены выраженная генетическая и антигенная гетерогенность возбудителя, наличие как минимум трех основных его типов – Gilliam, Karp, Kato. Выявлены также антигенные типы Shimokoshi, Kawasaki, Kukori. Все они вызывают одну нозологическую форму (лихорадку цуцугамуши). Ориенции различных антигенных типов отличаются между собой по антигенной структуре больше, чем *R. prowazekii* от *R. typhi*. Ориенции не имеют антигенных связей с риккетсиями групп КПЛ и сыпного тифа.

Род *Rickettsia* (da Rocha-Lima, 1916). Риккетсии – мелкие плеоморфные микроорганизмы от кокко- до палочковидных, иногда нитевидных, однако чаще это короткие палочки 0,3–0,6 × 0,8–2 мкм, у некоторых видов длина достигает 4 мкм перед делением клеток. Размножение риккетсий происходит бинарным делением. Риккетсии – грамотрицательные микроорганизмы, плохо окрашиваются обычными анилиновыми красителями. Удерживают основной фуксин при окрашивании по Gimenez [348]. Наиболее часто применяют модификацию окраски по П.Ф. Здродовскому с использованием карболового фуксина. При этом риккетсии окрашиваются в ярко-розовый или рубиново-красный цвет, цитоплазма клеток – в голубой, ядра – в синий.

Ультратонкое строение риккетсий идентично строению грамотрицательных бактерий. О.С. Гудима [41] при изучении поверхностных структур риккетсий с помощью электронной микроскопии установил наличие у них волосовидных придатков, или фимбрий. В настоящее время подвижность риккетсий связывают с наличием «актиновых хвостов».

У ряда видов риккетсий отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм [40]. Вегетативные формы риккетсий Провачека имеют поперечный размер от 250 до 400 мкм. Снаружи расположен капсулоподобный аморфный слой (микрокапсула), толщина которого составляет 100–150 ангстрем. Под ним находится клеточная стенка, состоящая из трех слоев по 25–30 Å каждый. Ниже лежит трехслойная цитоплазматическая мембрана толщиной 75–80 Å, покрывающая риккетсиоплазму. В ее структуре содержатся крупные гранулы до 100–150 Å, соответствующие рибосомам и образующие группы или короткие цепочки. Нуклеоид содержит нити ДНК толщиной от 25 до 75 Å. Покоящиеся формы риккетсий Провачека характеризуются меньшими размерами (диаметр 200–300 мкм), утолщенной (100–110 Å) клеточной стенкой, концентрированной цитоплазмой и нуклеоидом.

У риккетсий и ориенций выявлено наличие перекрестно реагирующих эпитопов с протейями. Реакция агглютинации Вейля – Феликса с протейями была первым тестом, использованным для серодиагностики риккетсиозов. Антигены из клеточных стенок *Proteus vulgaris* OX-2 реагируют в реакции агглютинации с сыворотками больных риккетсиозами группы КПЛ, за исключением пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ). Антигены *Proteus vulgaris* OX-19 взаимодействуют с сыворотками крови больных риккетсиозами группы СТ и ПЛСГ. Сыворотки больных болезнью Брилля – Цинссера и осповидным (вызываемым *R. akari*) риккетсиозом обычно не вступают в реакцию агглютинации Вейля – Феликса. У ориенций нет антигенных связей с риккетсиями групп СТ и КПЛ, однако они имеют общие антигенные детерминанты с *Proteus mirabilis* OXK, выявляемые в реакции Вейля–Феликса (РА).

Основными антигенными комплексами риккетсий являются группоспецифический (отличающийся у риккетсий групп КПЛ и СТ) термостабильный липополисахаридный комплекс и два протективных поверхностных белка – *rOmpA* и *rOmpB*. Вестер-блот с сыворотками крови от переболевших показал их способность реагировать с двумя риккетсиальными протеинами (позднее названными *rOmpA* и *rOmpB*) у риккетсий группы КПЛ и *R. canadensis* и только с протеином *rOmpB* у риккетсий группы сыпного тифа. Эти протеины наружных мембран риккетсий характеризовались различными молекулярными массами для каждого вида [348]. У ориенций цуцугамуши и риккетсий группы сыпного тифа *rOmpB* обладает свойствами адгезина.

Размножаются риккетсии в клетках позвоночных и членистоногих, в эпидермальных клетках, выстилающих желточный мешок развивающегося куриного эмбриона. Хороший рост получен *in vitro* в клетках куриного эм-

бриона и в некоторых стационарных линиях клеток млекопитающих (Vero, Herp-2). Температурный оптимум роста от 32 до 35 °С (выше – для группы СТ, ниже – для группы КПЛ).

Наиболее распространенными методами культивирования служат метод накопления в тканях желточного мешка развивающихся куриных эмбрионов по Коксу и культуры эукариотических клеток в условиях пониженного метаболизма. Для экспериментального воспроизведения инфекции и выделения штаммов патогенных риккетсий с успехом применяют различные виды чувствительных к определенным видам риккетсий животных, чаще самцов морских свинок (у которых часто при внутрибрюшинном заражении возникает скротальный феномен – воспалительная реакция tunica vaginalis яичек) и хомячков.

Риккетсии являются медленно растущими микроорганизмами, размножаются поперечным бинарным делением, время их генерации составляет не менее 8–9 ч. У риккетсий осмотически активная клеточная мембрана, содержащая специфические переносчики для транспорта субстратов. У них имеется транспортная система переноса АТФ-АДФ, известная у митохондрий и другого внутриклеточного паразита – хламидий. Однако у риккетсий обнаружены и собственные системы синтеза АТФ. Наличие системы транспорта АТФ-АДФ и собственного синтеза АТФ при окислении глютаминовой кислоты указывает на два типа использования риккетсиями АТФ.

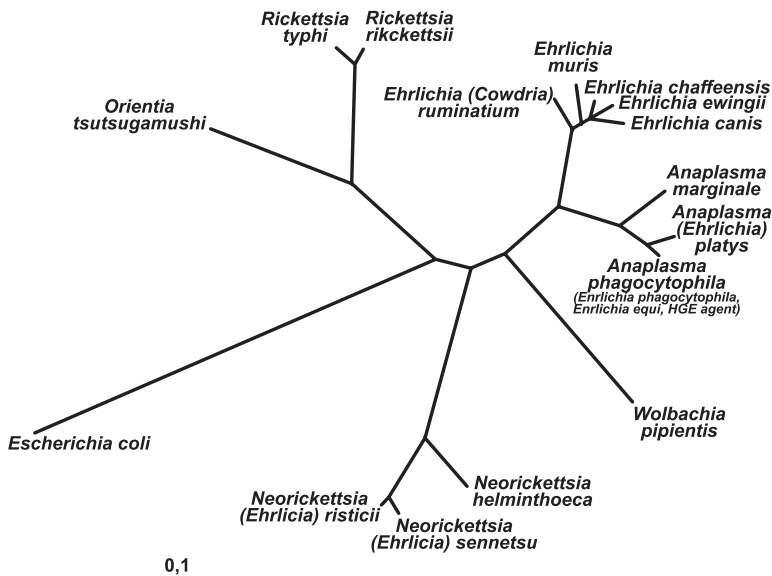


Рис. 49. Филогендрограма, демонстрирующая эволюционные взаимоотношения  $\alpha_1$  протеобактерий на основе секвенирования гена, кодирующего 16S рРНК [318].

При размножении риккетсии получают АТФ от клетки-хозяина, в ее присутствии ингибируется цитратсинтаза – ключевой фермент цикла Кребса, что

сопровождается снижением катаболизма глютаминовой кислоты. При выходе риккетсий из клеток в условиях дефицита АТФ активность цитратсинтазы усиливается, что ведет к активации цикла Кребса и генерации эндогенной риккетсиальной АТФ.

У риккетсий отмечается высокое содержание липидов (до 50 %) и низкое – углеводов. По высокому содержанию нуклеиновых кислот (до 12 %) и наличию в составе как ДНК, так и РНК риккетсии представляют бактериальные организмы. Сходны по химическому составу клеточные стенки риккетсий и классических бактерий. В них выявлены диаминопимелиновая и мурамовая кислоты, белки, липиды, полисахариды. Однако у риккетсий содержится и глюкуроновая кислота, которая в оболочках бактерий обычно отсутствует. У риккетсий обнаружены энзимные системы, в частности, трансминазы, глютамат-оксидазная система, с помощью которых осуществляется в живой клетке хозяина автономный метаболизм этих микроорганизмов.

Риккетсии относятся к аэробам. Окисление осуществляется по циклу Кребса с образованием цитрата, углекислого газа и переаминированием глютаминовой кислоты в аспарагиновую, что свидетельствует об энергетической активности риккетсий.

Экологической микроншей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (группа КПЛ) – и ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолю. Этим они отличаются от кокциелл Бернета, семейства Anaplasmataceae и хламидий, микроншей для которых являются фагосома и фаголизосома. Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом филогенетически далеко отстоящих друг от друга хозяев: кровососущих членистоногих (клещей, вшей, блох) и их теплокровных прокормителей (грызунов, насекомоядных, сумчатых, копытных, птиц).

Риккетсии имеют широкий диапазон патогенности и могут быть разделены по этому признаку на три группы: классические патогены, новые патогены и симбионты эукариотических клеток, преимущественно насекомых. К классическим патогенам относятся представители группы СТ (*R. prowazekii*, *R. typhi*), а также девять видов риккетсий группы КПЛ (*R. akari*, *R. australis*, *R. conorii*, *R. felis*, *R. heilongjiangensis*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. rickettsii*, *R. sibirica*), к новым патогенам – семь видов (*R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. slovacae*, *R. parkeri*, *R. monacensis*, *R. helvetica*, *R. raoultii*), к риккетсиям с недоказанной патогенностью для человека – восемь видов (*R. andeanae*, *R. asiatica*, *R. hoogstraalii*, *R. massiliae*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali*, *R. tamurae*).

По результатам пульсового гель-электрофореза, средний размер генома представителей группы КПЛ находится между 1200 и 1300 тыс. нуклеотидов (т.н.). Размер генома *R. massiliae* и *R. helvetica* составляет 1400 т.н., *R. bellii* – 1600 т.н. Средний размер генома риккетсий группы сыпного тифа (*R. prowazekii*, *R. typhi*) находится между 1100 и 1200 т.н. Наибольший размер генома

у *R. bellii* из группы предшественников, наименьший – у риккетсий группы сыпного тифа, что косвенно подтверждает гипотезу о редукции генома у видов риккетсий, адаптированных к теплокровным (вызываемый *R. prowazekii* сыпной тиф – антропоноз).

В настоящее время, наряду с фенотипическими характеристиками, для идентификации риккетсий применяют методы геносистематики. Международный комитет «Ad Hoc Committee for Re-Evaluation of the Species Definition in Bacteriology» (Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 2002, No 52., P. 1043-1047) для этих целей считает необходимым определение нуклеотидных последовательностей не менее пяти генов, включая кодирующие основные белки. Применительно к риккетсиям предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16S rRNA и цитратсинтазу (*gltA*), *Rickettsia* – специфические *OmpA* и *OmpB* гены и ген D, кодирующие поверхностные, высокомолекулярные белки *rOmpA* (190КД) и *rOmpB* (120 КД), PS120 (термостабильный цитоплазмальный белок) соответственно. Панбактериальный ген, кодирующий 16S рРНК, является первым геном, секвенированным в геноме риккетсий. Отмечена высокая степень гомологии риккетсий по этому гену (от 97,2 до 99,9 %).

В основе методов идентификации и дифференциации риккетсий был положен анализ генов, кодирующих цитратсинтазу (*gltA*) и протеин *rOmpA* (*ompA*), основанный на полиморфизме фрагментов ПЦР – рестрикции. Цитратсинтаза является компонентом почти всех живых клеток и ферментом главного цикла метаболизма – цикла лимонной кислоты, играющей ключевую роль в выработке энергии и обеспечении важнейших биосинтетических метаболитов. При помощи ПЦР-амплификации было показано присутствие этого гена в хромосомах всех риккетсий. Определение ПЦР ПДРФ профилей, полученных после расщепления продуктов ПЦР с рестриктазой (эндонуклеазой) *Alu 1* использовалось для изучения геномных различий риккетсий. Только пять геномовидов имели свои характерные профили – *R. akari*, *R. australis*, *R. japonica*, *R. massiliae* и *R. bellii*. Все остальные виды изученных риккетсий группы КПЛ характеризовались идентичными профилями.

Дендрограмма генотипического родства нуклеотидных последовательностей риккетсиальной цитратсинтазы свидетельствует о промежуточном положении *R. canadensis* между кластером, включающим риккетсии сыпнотифозной группы (*R. prowazekii*, *R. typhi*), и кластером, включающим риккетсии группы КПЛ. Используя праймеры, амплифицирующие 532 первых основания, и ферментативное расщепление с помощью эндонуклеаз *Pst 1* и *Rsa 1*, можно дифференцировать все изученные риккетсии группы КПЛ, за исключением *R. africae* и *R. parkeri*.

Риккетсии – особая экологическая группа облигатных внутриклеточных прокариотических микроорганизмов, имеющих ряд отличий от классических бактерий в паразито-хозяйинных отношениях. Среди них – эндоцитобиоз в эукариотических клетках позвоночных животных и членистоногих



переносчиков, отсутствие четких критериев патогенности и классических эндотоксинов.

К настоящему времени отсутствует систематизированный анализ факторов, обуславливающих отличия риккетсий по патогенности. У риккетсий описана микрокапсула, с наличием которой связывают так называемый механизм «реактивации» риккетсий (восстановления вирулентности штаммов). Во взаимодействии риккетсий с эукариотическими клетками придается значение фосфолипазе A2 и адгезинам риккетсий, которыми являются поверхностные белки *rOmpA* (имеют значение преимущественно для риккетсий группы КПЛ) и *OmpB* (для риккетсий группы СТ и ориенций), а также активной подвижности патогенных риккетсий, связанной с наличием актиновых хвостов. Риккетсии имеют субстанции, обладающие токсическими свойствами, в том числе липополисахарид, фосфолипидные фракции, специфический набор жирных кислот, однако токсичность риккетсий и их пирогенное действие связаны преимущественно с поражением риккетсиями эндотелиальных клеток сосудистого русла. Риккетсии обладают гемолитическими свойствами в отношении эритроцитов кролика и барана, гемагглютинином. Риккетсии имеют также аллергенные субстанции, входящие в состав растворимых антигенных фракций.

Для эпидемиологии большинства риккетсиозов определяющее значение имеют экологические особенности возбудителя и его связи с переносчиком [490]. Риккетсии (кроме *R. prowazekii*) – возбудители природно-очаговых зоонозов, для которых эпидемический процесс является лишь проекцией эпизоотической активности природных очагов, а человек является случайным звеном в цепи циркуляции возбудителя.

В инфекционной патологии человека основное значение имеют риккетсии группы сыпного тифа (*R. prowazekii* – возбудитель сыпного тифа и *R. typhi* – возбудитель крысиного сыпного тифа) и группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ): *R. rickettsii* – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (в Америке), *R. conorii* – возбудитель марсельской лихорадки (преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей), *R. sibirica* – возбудитель клещевого риккетсиоза или клещевого сыпного тифа (Северная и Центральная Азия, включая регионы юга Сибири и Дальнего Востока), *R. akari* – возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза, *R. australis* – возбудитель австралийского риккетсиоза, *R. japonica* – возбудитель японской клещевой пятнистой лихорадки. Наибольшее значение в циркуляции патогенных для человека и непатогенных риккетсий принадлежит клещам родов *Dermacentor* (*R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. rickettsii*, *R. japonica*, *R. raecockii*, *R. montanensis*, *R. bellii*, *R. raoultii*) и *Rhipicephalis* (риккетсии генокомплекса *R. conorii*, *R. massiliae*, *R. rhipicephali*), которые относятся к одному подсемейству Rhipicephalinae [489].

Во входных воротах (на месте присасывания) при большинстве риккетсиозов группы КПЛ (кроме пятнистой лихорадки Скалистых гор) происходит



размножение возбудителя в эпителиальных клетках с формированием «первичного аффекта». Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангоитом и регионарным лимфаденитом. Дальнейшее гематогенное распространение возбудителя сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов, в том числе формированием различной выраженности эндovasкулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи (сыпь). Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (главным образом в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких) и сосудорасширяющим действием токсических субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения. Имеет место поражение сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, капилляров и артериол с развитием десквамативно-пролиферативного тромбоваскулита и образованием специфических гранул в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. По образному выражению К.М. Лобана с соавт., «площадь, занимаемую выстилающими сосуды человека и животных эндотелиоцитами, можно представить как “идеальный” монослой клеточной культуры в автономном режиме саморегуляции и питания». Высказывается мнение о возможности не только длительной персистенции риккетсий в организме переболевшего, но и, с учетом ангиотропизма риккетсий, развития различной сердечно-сосудистой патологии через годы после перенесенного риккетсиоза. Для некоторых риккетсиозов характерно возникновение рецидивов инфекции, особенно для *R. prowazekii* (болезнь Брилля – Цинссера – рецидив сыпного тифа через месяцы – годы после перенесенного заболевания).

Риккетсии осуществляют специфический лигандно-рецепторный контакт с плазматическими мембранами различных по функциям клеток – эритроцитами, клетками млекопитающих и человека, не являющихся профессиональными фагоцитами (прежде всего эндотелиальными клетками сосудов), а также фагоцитирующими клетками.

Взаимодействие риккетсий с непрофессиональными фагоцитами происходит в два основных этапа – индукции фагоцитоза и лизиса плазматической мембраны эукариотической клетки при метаболической активности как микроорганизма, так и клетки хозяина. В этом процессе принимают участие фосфолипаза А и холестеринсодержащие рецепторы клетки. Эндоцитированные риккетсии оказываются в фагосоме. Риккетсии обладают способностью разрушать фагосому до ее слияния с лизосомой и тем самым избегают воздействия защитного механизма клетки, являются цитоплазматическими паразитами. На ранних стадиях заболевания макрофаги также колонизируются риккетсиями и участвуют в распространении возбудителя, размножение риккетсий в макрофагах тормозится антителами и интерферонами.

Лабораторная диагностика риккетсиозов основана преимущественно на серологических методах (РА, РСК, РНГА, РНИФ, ИФА). Для исследования переносчиков можно применять экспресс-методы: метод флюоресцирующих антител (МФА), РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для обнаружения риккетсий группы СТ и КПЛ. ДНК возбудителя можно выявлять в ПЦР с последующей идентификацией путем определения нуклеотидных последовательностей ампликона.

Выделение возбудителей риккетсиозов от больных наиболее эффективно в острый лихорадочный период, до начала антибиотикотерапии. Основные риккетсиологические методы включают заражение, чаще интраперитонеальное, чувствительных животных (морские свинки, хомячки, хлопковые и белые крысы, белые мыши), развивающихся куриных эмбрионов (в желточный мешок по Коксу), перевиваемых культур клеток (Vero, Hep-2, L929), клеток членистоногих.

Эффективно риккетсиологическое обследование снятых с человека переносчиков классическими (выделение возбудителя) и экспресс-методами (метод флюоресцирующих антител, ИФА, РНГА с иммуноглобулиновыми диагностикумами для выявления антигенов риккетсий групп СТ и КПЛ).

Для биопроб используют молодых, весом 300–350 г, морских свинок-самцов. Заражение проводят внутрибрюшинным введением 3–5 мл крови или 10% суспензий материалов, содержащих риккетсии (сгустки крови и органы человека и животных, членистоногие), двум–трем животным. У животных ежедневно измеряют ректальную температуру. После инкубационного периода от нескольких дней до нескольких недель у морских свинок развиваются различные формы экспериментальных риккетсиозов (лихорадочные, лихорадочно-скротальные, бессимптомные). При заражении *R. rickettsii*, реже – *O. tsutsugamushi* и *C. burnetii* у морских свинок может возникать летальная инфекция. К наиболее характерным для риккетсиозов проявлениям экспериментальной инфекции у морских свинок-самцов при внутрибрюшинном заражении относится скротальный феномен – периорхит с накоплением риккетсий во влагиалищных оболочках яичка. В ряде случаев может возникать специфический перитонит, риккетсии накапливаются в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов различных органов и тканей (тестикулы, мозг, селезенка, надпочечники). Животных вскрывают на высоте лихорадки, одно из биопробных животных оставляют для серологического исследования (через 3–4 нед. после заражения).

При всех формах инфекционного процесса у биопробных животных выявляют антитела к антигенам риккетсий. Используют цельнорастворимые и корпускулярные антигены из штаммов различных видов риккетсий. В большинстве серологических реакций отмечается выраженная перекрестная реактивность внутри групп (СТ и КПЛ). Для анализа антигенной структуры риккетсий чаще используют гипоиммунные сыворотки белых мышей и корпускулярные антигены.

Культивирование в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов более эффективно для накопления риккетсий, по сравнению с биопробными животными. Однако первичное выделение штаммов риккетсий на куриных эмбрионах проводят редко в связи с высокой вероятностью контаминации посторонней микрофлорой, преимущественно для выделения гемокультур. Обычно куриные эмбрионы при выделении штаммов заражают пассажным материалом от зараженных лабораторных животных (чаще это суспензии тестикул, селезенки, головного мозга).

Для культивирования риккетсий группы КПЛ используют 4–5-суточные эмбрионы, для риккетсий группы сыпного тифа и ориенций – 6–7-суточные, для коксиелл Бернета – 7–8-суточные. Оптимальной температурой для накопления риккетсий группы сыпного тифа, ориенций и *R. akari* является 35 °С, риккетсий группы КПЛ – 33 °С.

Гибель эмбрионов при культивировании риккетсий группы сыпного тифа наступает в более поздние сроки (6–10-е сут. после заражения, иногда позже), чем риккетсий группы КПЛ (4–6-е сут.), сопровождается более интенсивным накоплением риккетсий при менее выраженных изменениях геморрагического характера.

Развитие инфекции в клеточных культурах у различных видов родов *Rickettsia* и *Orientia* отличается. Для риккетсий Провачека и ориенций цуцугамуши характерно накопление микроорганизмов в больших количествах в отдельных клетках. Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и освобождением микроорганизмов с распространением инфекции на соседние клетки. У риккетсий группы КПЛ накопление возбудителя в отдельных клетках не сопровождается их переполнением, риккетсии еще на ранней стадии выходят из клеток без существенных их повреждений с быстрым распространением инфекции клеточной культуры. Дегенеративные изменения клеток обусловлены преимущественно токсическим действием риккетсий.

Методы выделения и последующей идентификации риккетсий требуют специальной подготовки, соблюдения режимных требований (возбудители 2–3-й группы патогенности). К возбудителям 2-й группы патогенности относят *R. prowazekii*, *Coxiella burnetii*, *R. rickettsii*. Их культивирование можно осуществлять только в специализированных риккетсиологических лабораториях или лабораториях особо опасных инфекций, что ограничивает возможности использования методов выделения риккетсий в диагностических целях.

**Серологическая диагностика.** В течение многих десятилетий реакция связывания комплемента (РСК) являлась базовым методом серологической диагностики риккетсиозов. Метод обладает высокой групповой специфичностью даже при низких (1 : 10–1 : 20) разведениях сывороток, однако недостаточно чувствителен в ранней фазе заболевания. Комплементсвязывающие антитела при большинстве риккетсиозов групп СТ и КПЛ выявляют в конце

1-й – начале 2-й нед. инфекции, в некоторых случаях – в более поздние сроки. Наличие группоспецифического полисахаридного комплекса в составе препарата растворимого антигена для РСК приводит к отсутствию четкой видовой дифференциации внутри групп СТ и КПЛ, хотя титры антител обычно бывают выше к гомологичному антигену. Группоспецифическая диагностика риккетсиозов группы КПЛ в РСК в России осуществляется с растворимым антигеном *R. sibirica*, в Америке – с антигеном *R. rickettsii*, в Европе – *R. conorii*, что определяется распространением важнейших риккетсиозов этой группы: клещевого сыпного тифа Северной Азии, пятнистой лихорадки Скалистых гор и марсельской лихорадки соответственно. Более четкая видовая дифференциация внутри групп осуществляется с помощью корпускулярных антигенов в РНИФ.

Реакцию непрямо́й гемагглютинации (РНГА) применяют для диагностики риккетсиозов и группы СТ, и группы КПЛ. В качестве гемосенситина используют комплекс липополисахарида (ЛПС) и белковых антигенов. В нашей стране метод применяется преимущественно для выявления антител к риккетсиям группы СТ. РНГА – наиболее ранний, чувствительный метод фиксации текущей (острой) риккетсиозной инфекции, выявляет преимущественно IgM-антитела, быстро исчезающие после перенесения инфекции.

Иммуноферментный анализ (ИФА) применяют для серодиагностики риккетсиозов групп СТ и КПЛ, лихорадки цуцугамуши. По чувствительности и специфичности ИФА сопоставима с РНИФ, однако имеет некоторые преимущества для выявления антител в низких титрах (у вакцинированных, в период поздней реконвалесценции), что можно использовать при ретроспективном эпидемиологическом анализе. В последние годы в Омском НИИ природно-очаговых инфекций разработан ИФА для выявления антител к риккетсиям группы КПЛ, показана эффективность применения ИФА с антигеном *R. sibirica* для диагностики клещевого риккетсиоза [1].

Реакция непрямо́й иммунофлюоресценции (РНИФ) считается «золотым стандартом» серодиагностики риккетсиозов. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет выявлять IgM- и IgG- антитела как вместе, так и отдельно в зависимости от применяемых конъюгатов. При риккетсиозах группы КПЛ и лихорадке цуцугамуши диагностически значимые титры IgM-антител выявляют в конце 1-й нед., IgG-антител – в конце 2-й нед. заболевания.

Методом подтверждения стандартных серологических методов диагностики является иммуноблот. Показано, что перекрестно реагирующие антитела направлены против ЛПС и относятся к IgM-антителам, IgG-антитела образуются как к ЛПС, так и к белковым антигенам риккетсий.

**Молекулярно-биологические методы.** Несмотря на высокую перспективность, особенно для диагностики новых риккетсиозов и анаплазмозов, методы, основанные на ПЦР, не нашли широкого применения в практике ввиду сложности и трудоемкости, а также в связи с методическими проблемами взя-

тия и исследования клинического материала от больных. Тем не менее с помощью методов генодиагностики в последние годы доказана этиологическая значимость возбудителей ряда новых риккетсиозов: вызываемого *R. slovaca* синдрома TIBOLA (англ.: tick borne lymphadenopathy – «лимфоаденопатия после присасывания клеща»), вызываемого *R. heilongjiangensis* риккетсиоза и др.

Для профилактики сыпного тифа разработана и применяется живая сыпнотифозная вакцина. Однако наибольшее значение в профилактике СТ имеет борьба с педикулезом, своевременное лабораторное обследование на сыпной тиф длительно лихорадящих больных, особенно из категорий риска (завшивленные, бездомные, беженцы и др.). При риккетсиозах группы КПЛ и лихорадке цуцугамуши применяют противоклещевые обработки территорий, меры личной защиты от нападения и присасывания клещей, возможно превентивное назначение антибиотиков.

### **РИККЕТСИОЗЫ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ**

Риккетсиозы группы КПЛ – классические природно-очаговые, передаваемые клещами облигатно-трансмиссивные инфекции.

**Этиология.** В различных географических районах мира возбудителями риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки являются: *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. africae*, *R. slovaca*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. australis*, *R. akari*, *R. felis*, *R. aeschlimannii*, *R. helvetica*, *R. heilongjiangensis*, *R. parkeri*, *R. monacensis*, *R. raoultii*.

**Эпидемиология.** Связь заболеваний с присасыванием иксодовых клещей определяет две основные эпидемиологические особенности этих инфекций – обязательный предшествующий контакт заболевших с природными очагами (определенными местностями, ландшафтами, специфическими переносчиками) и сезонность инфекций, соответствующую периоду активности клещей, чаще взрослых (имаго). Заражение происходит вследствие присасывания или раздавливания клещей (втирание содержимого в ранки, реже – аэрогенно). Большинство риккетсиозов группы КПЛ передаются различными видами иксодовых клещей. Возбудитель везикулезного (осповидного) риккетсиоза *R. akari* передается гамазовыми клещами *Allodermanyssus sanguineus* – гнездоротовыми паразитами мышей и крыс. *R. felis*, имеющая антигенные связи с риккетсиями групп СТ и по данным генетических исследований отнесенная к одной подгруппе с риккетсиями группы КПЛ *R. akari* и *R. australis*, экологически связана с кошками и дикими кошачьими, передается человеку через кошачьих блох *Ctenocephalides felis* и вызывает «тиф кошачьих блох».

**Патогенез и патологическая анатомия.** Хотя механизмы патогенеза изучены недостаточно, в основе патогенеза всех риккетсиозов лежит поражение эндотелиальных клеток сосудов.

После укуса клеща риккетсии проникают в эндотелий сосудов. Тропизм к эндотелию сосудов обусловлен наличием у риккетсий бета-пептида с



молекулярной массой 52 КД, представляющего собой модифицированный белок *rOmpB*. R.D. Gilmore с соавт. [346] показали, что штаммы риккетсий, не синтезирующие бета-пептид, авирулентны.

Внутриклеточное внедрение риккетсий связано с фосфолипазной активностью. Внутриклеточно риккетсии локализованы в фагосоме, за счет чего свободно перемещаются в цитозоле. После размножения в клетке и ее разрушения риккетсии выходят в кровеносное русло и внедряются в здоровые клетки эндотелия. В результате размножения риккетсии и гибели пораженных эндотелиальных клеток развивается массивная риккетсиемия и риккетсиозная интоксикация. В кровь выходят эндотоксины, факторы свертывания крови, в том числе фактор Вильбранда и тромбомодулин. Следовательно повышается риск развития сосудистых тромбозов и капиллярного стаза [337]. Системные васкулиты проявляются повышенной проницаемостью сосудов и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией. Развитие васкулита клинически сопровождается лихорадкой, головной болью, кожной сыпью. Васкулиты кожи в начальный период отличаются наличием лимфоцитарной инфильтрации, которая сменяется лейкоцитарной с возможным развитием септического воспаления и гангрены [395].

Сосудистые изменения сходны с гранулемами, развивающимися при эпидемическом сыпном тифе. Очаговые васкулиты и периваскулиты локализуются в различных органах – в центральной нервной системе, сердце, почках, легких.

Большинство клещевых риккетсиозов протекают с развитием первичного аффекта в месте присасывания клеща. Первичный аффект – воспалительная реакция кожных покровов с явлениями регионального лимфаденита [414].

В периоде реконвалесценции формируется строго специфичный стойкий иммунитет.

#### **Клиническая характеристика.**

**По международной классификации болезней (МКБ-10)** клещевые пятнистые лихорадки нозологически не определены и относятся к следующим группам [173]: A79.0. Другие риккетсиозы; A79.8. Другие уточненные риккетсиозы.

**Общая клиническая характеристика.** Риккетсиозы группы клещевых пятнистых лихорадок включают довольно большое число нозологических форм объединенных одной клинической триадой: укус клеща в анамнезе, высокая лихорадка, сыпь на теле [412]. Первые клинические случаи заболеваний описаны в конце XIX в., например, пятнистая лихорадка Скалистых гор и средиземноморская пятнистая лихорадка. До 1984 г. только три новых риккетсиоза были открыты и детализированы по клиническим проявлениям: клещевой сыпной тиф Северной Азии (сибирский клещевой тиф), израильская пятнистая лихорадка и квинслэндский клещевой тиф. Однако последние 25 лет можно назвать бумом в плане открытия и изучения заболеваний риккетсиозной природы, переносимых клещами. Так, за это время описаны



астраханская лихорадка, пятнистая лихорадка острова Флиндерс, африканская клещевая лихорадка, японская клещевая лихорадка, клещевой лимфаденит (TIBOLA), лимфангит-ассоциированный риккетсиоз, а также заболевания, пока не имеющие нозологического названия, вызываемые *Rickettsia helvetica*, *R. aeschlimannii*, *R. parkeri*, *R. heilongjiangensis* и другими видами риккетсий. Кроме этого, продолжается изучение патогенности для человека целого ряда риккетсий, выделенных от клещей и их прокормителей в разных странах мира [171, 414].

У людей риккетсиозы, как правило, протекают в виде острого лихорадочного заболевания с развитием васкулитов и тромбозов мелких сосудов различных органов и систем, часто с поражением центральной нервной системы. Наблюдаются также латентные формы риккетсиозной инфекции, подтверждаемые серологически [535].

Все риккетсии чувствительны к антибиотикам группы тетрациклина и хлорамфениколу.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** При распознавании риккетсиозов группы клещевых пятнистых лихорадок учитывают данные клинической картины (первичный аффект, лихорадка, сыпь, гепатолиенальный синдром, поражение нервной системы), эпидемиологии (пребывание в эндемичной местности, укусы клеща, заболеваемость среди других лиц, находящихся в этой же местности) и лабораторных исследований.

Дифференциальная диагностика проводится с вирусными инфекциями, эпидемическим сыпным тифом, болезнью Брилла, эндемическим блошиным тифом и другими риккетсиозами (табл. 13).

Таблица 13

*Кожная сыпь при различных риккетсиозах  
(дифференциальный диагноз; по К.В. Бунину)*

| Наименование болезни | Срок появления сыпи   | Преимущественная локализация и последовательность высыпания  | Характер элементов сыпи  | Температура в период высыпания  | Срок исчезновения сыпи  |
|----------------------|-----------------------|--|--|---|---|
| <i>Сыпной тиф</i>    | На 4–6-й день болезни | На боковых поверхностях грудной клетки, спине, сгибаемой поверхности рук; элементы сыпи; кроме того, может распространяться на кожу шеи, груди, живота и конечностей (на всем их протяжении) | Главным образом розеолезная, реже розеолезно-петехиальная, отличающаяся значительным полиморфизмом. Надавливание на кожу пальцем или ее растяжение вызывают кратковременное исчезновение розео | Высыпания происходят на фоне повышенной температуры, 38,8–39,5 °С через 36–48 ч от начала болезни | Период «цветения» сыпи продолжается 3–4 дня, затем кожная сыпь угасает, изредка пигментация на местах высыпаний |

|  |  |  |   |   |   |
|--|--|--|---|---|---|
| <i>Эндемический (крысинный) сыпной тиф</i> | У 50 % больных на 6–7-й день болезни, у 30 % – на 4–5-й и у 20 % – на 8-й день болезни | На груди, животе, спине, верхних конечностях. В половине всех случаев сыпь отмечается на ладонях и верхних конечностях, изредка – на подошвах  | В первые два дня с момента появления сыпь имеет розеолезный характер, достигая 4–5 мм в диаметре, затем становится макулопапулезной   | Сыпь появляется на фоне повышения температуры, которая через 2–4 дня от начала болезни достигает 39–40 °С, сохраняясь на этом уровне около 13–16 дней | Как правило, к 7–10-му дню болезни, изредка на 4–6-й день   |
| <i>Клещевой риккетсиоз Северной Азии</i>   | У 80–85 % больных – на 4–5-й день болезни, в остальных случаях – на 2–3-й              | На груди, спине, сгибательной поверхности рук, в меньшей степени – на внутренней поверхности бедер, иногда на всем теле, включая лицо, ладони и подошвы  | Большинство элементов высыпания имеют розеолезный характер, иногда – розеолезно-папулезный с петехиями в центре элемента  | К моменту появления сыпи лихорадка успевает полностью развиваться, причем к исходу 3-го дня температура повышается до 38,7–40 °С                      | Сыпь исчезает на 12–16-й день болезни, т.е. после нормализации температуры. После исчезновения сыпи длительное время сохраняется пигментация                                      |
| <i>Марсельская лихорадка</i>               | На 2–4-й день болезни  | Первоначально сыпь появляется на животе и быстро распространяется по всему телу, включая лицо, ладони, подошвы и область ягодиц. При этом со 2-го дня появления высыпаний они заметны не только на животе, но и на шее и верхних конечностях, а с 3-го дня – распространяются по всему телу. Сыпь особенно обильна на нижних конечностях | Макуло-папулезные высыпания с наличием в центре почти каждого элемента мелкой петехии (прищевидного элемента). Отдельные элементы достигают 2–4 мм в диаметре   | Сыпь возникает на фоне сформировавшейся температурной кривой, которая уже в конце 2-го дня болезни достигает 38,6–40,2 °С                             | Как правило, сыпь исчезает с прекращением лихорадки (т.е. на 12–14-й день болезни). В период реконвалесценции кожа длительное время на местах высыпания остается пигментированной |
| <i>Везикулезный гамбориккетсиоз</i>        | На 2–3-й день болезни  | Скудная полиморфная макулопапулезно-везикулезная сыпь, характеризующаяся своеобразной эволюцией; может образовываться на различных участках кожного покрова тела, включая лицо и ладони; как правило, сыпь на подошвах отсутствует   | Первоначально образуются макуло-папулезные элементы, в центре которых через 1–2 дня возникают мелкие пузырьки, которые через 3–4 дня подсыхают с образованием бурых отпадающих корочек. Элементы сыпи достигают 10–12 мм в диаметре | Сыпь образуется при высокой температуре, которая достигает 38,8–39,6 °С уже на 2-й день болезни   | В большинстве случаев сыпь исчезает лишь после полной нормализации температуры  |

|              |  |   |  |  |  |
|--------------|--|---|--|--|--|
| Лихорадка Ку | Образуется лишь в небольшом проценте случаев; появляется со 2-го по 9-й день болезни | Распространение сыпи может быть различным, но лицо, ладони и подошвы остаются незатронутыми | Чаще – розеолозная, реже – везикулезная сыпь | Элементы высыпания возникают на фоне сформировавшейся температурной кривой | Отличаясь эфемерностью, сыпь исчезает через 30–48 ч от момента появления |
|--------------|--|---|--|--|--|

**Лечение и прогноз.** Установлено, что рано начатая антибиотикотерапия (до 4-го дня болезни) достоверно снижает летальность [268]. *In vitro* риккетсии чувствительны к тетрациклину, левомицетину, рифампицину, фторхинолонам, джозамицину, рокситромицину. Новые макролиды также активны. В противоположность этому бета-лактамы, эритромицин, аминогликозиды, сульфаниламиды не эффективны. Риккетсии, относящиеся к группе *R. massiliae*, не чувствительны к рифампицину в связи с мутацией гена *rpoB* [337]. Перспективно использование фторхинолонов, однако возможность их применения в клинической практике до настоящего времени не определена. Таким образом основным препаратом в лечении риккетсиозов сейчас является тетрациклин (доксидиклин), который назначают *per os* по 100 мг 2 раза в сутки или внутривенно из расчета 4 мг на 1 кг веса в сутки [164]. Тетрациклин назначают внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки. Тетрациклины противопоказаны детям до 8 лет и беременным женщинам, в связи с чем этой группе пациентов назначают левомицетин. Левомицетин назначают по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки в течение 5–7 дней. Комбинация рифампицина и эритромицина также может использоваться в группе беременных женщин [268]. Необходимо учитывать, что левомицетин менее эффективен, чем доксициклин, который остается основным этиотропным препаратом до настоящего времени, особенно в случаях тяжелого течения инфекции. Антибиотики назначают до 3-го дня при нормальной температуре, что в целом составляет курс длительностью 5–10 дней.

Наряду с антибиотиками применяются патогенетическое и симптоматическое лечение.

**Лабораторная диагностика и профилактика** (см. разд. «Риккетсиозные инфекции. Общая характеристика»).

### КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ (СИБИРСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ ТИФ)

**Этиология.** Возбудитель – *Rickettsia sibirica* из группы клещевых пятнистых лихорадок (рис. 50). В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica* – *R. sibirica* subsp. *R. sibirica*, *R. sibirica* subsp. *BJ-90*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimonaе*. На территории России доказано наличие первых двух подвигов, причем *R. sibirica* subsp. *BJ-90* обнаружены только на Дальнем Востоке. Доказанные случаи КР в РФ связаны только с *R. sibirica* subsp. *R. sibirica*.

**Эпидемиология.** Клещевой риккетсиоз – облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция, передаваемая человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*, *H. japonica douglasi*). Природные очаги распространены в Сибири и на Дальнем Востоке России, в Казахстане, Монголии, Китае. Наиболее эпидемически активны горно-степные очаги с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные очаги с переносчиками *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*. Природные очаги КР охватывают 17 административных территорий южных регионов Сибири и Дальнего Востока [172].

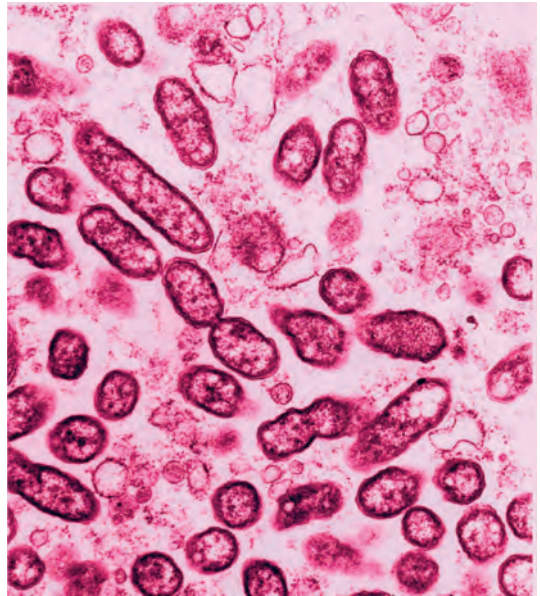


Рис. 50. Возбудитель клещевого риккетсиоза *R. sibirica* [77].

С начала регистрации (1936 г.) выявлено более 66 тыс. заболеваний. Эпидемическая активность природных очагов существенно отличается. Более 80 % заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края, Республику Алтай [166]. Кроме этого, заболевания регистрируют в Тюменской, Курганской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской, Амурской областях, Забайкальском крае, республиках Тыва, Бурятия, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области.

В распределении заболеваний КР по регионам первое место в 2000 г. принадлежало Сибирскому Федеральному округу (78,2 %), второе – Дальневосточному (21,4 %), третье – Уральскому (0,4 %). В 2007 г. первое место занимал Сибирский Федеральный округ (79,3 %), второе – Дальневосточный (20,1 %), третье – Уральский (0,6 %). В других регионах РФ КР не регистрировался. Следовательно, за период 2000–2007 гг. территориальное распределение заболеваний КР в стране не претерпело существенных изменений, несмотря на снижение общего количества регистрируемых случаев КР в России. В последующий период (2009–2010 гг.) доля каждого из перечисленных регионов сохранилась практически на прежнем уровне: Сибирский Федеральный округ – 79,6 %, Дальневосточный – 18,8 %, Уральский – 1,6 %.

Из семи административных территорий Западной Сибири клещевой риккетсиоз до последнего времени не выявлялся только в двух (в Омской и

Томской областях). С 2009 г. фиксируются случаи клещевого риккетсиоза в Называевском районе Омской области.

За более чем 70-летнюю историю изучения клещевого риккетсиоза неоднократно отмечались периоды с различной эпидемической активностью очагов, свидетельствующие о цикличности этой инфекции. Однако, в отличие от предшествующих периодов, с 1979 г. наблюдается резкий рост заболеваемости клещевым риккетсиозом. За 1979–1997 гг. в России выявлено 23 891 случай этой инфекции с ростом показателей заболеваемости с 0,2 на 100 тыс. населения в 1979 г. до 1,6 в 1997 г., т.е. в 8 раз.

В динамике заболеваемости КР в РФ (рис. 51) за 1997–2010 гг. отмечалась тенденция к снижению заболеваемости ( $T_{\text{сн}} = 10,2 \%$ ).

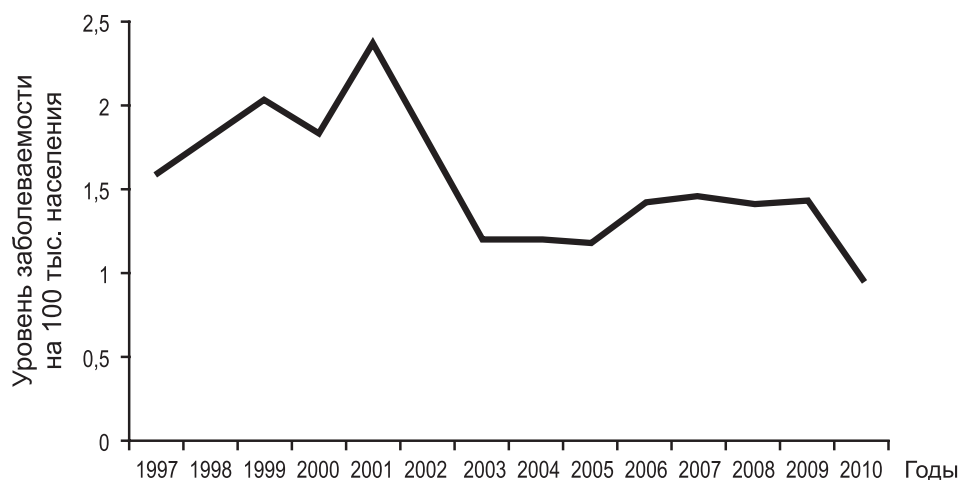


Рис. 51. Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом в РФ за 1997–2010 гг.

Сопоставление структуры заболеваемости КР в период с низким уровнем заболеваемости (1960-е годы) и в период резкого роста (1990–1992 гг.) свидетельствует об ее изменении за счет увеличения доли заболеваемости в Западной Сибири (с 24 до 59 %) и на Дальнем Востоке (с 7 до 14 %). В последующие годы отмечено дальнейшее повышение роли Дальневосточного региона в формировании показателей заболеваемости при стабилизации ее уровня в Западной и Восточной Сибири.

С 1988 г. ежегодно регистрируется более 1 тыс. случаев КР, что наблюдалось ранее только в 1945–1946 гг. (годы послевоенного восстановления хозяйства) и в 1954–1955 гг. (начало освоения целинных земель). Заболеваемость в 1990–1993 гг. является наивысшей за весь период официальной регистрации этой инфекции. В 1994 и 1995 гг. впервые за всю историю зафиксировано более 2 тыс. случаев КР (2240 и 2348 соответственно). В то же время отмечаются существенные изменения эпидемического проявления очагов в разных частях нозоареала.

В 2001 г. было зарегистрировано наибольшее число случаев КР в РФ – 3460. За 2000–2007 гг. территориальная структура заболеваемости КР в России не претерпела существенных изменений, несмотря на снижение регистрируемых случаев КР.

За последние 25 лет отмечается повышение долевого значения территорий Западной Сибири в общей сумме заболеваний КР в стране: в 1985–1986 гг. – 49,7 %; 1991–1992 гг. – 59,4; 1999–2000 гг. – 62,7; 2009–2010 гг. – 59,1 %. В этот же период произошло снижение доли заболеваний КР на горно-степных и степных территориях Сибири с абсолютным доминированием клещей *D. nuttalli* (республики Алтай, Хакасия, Тыва, Бурятия, Красноярский край, Иркутская область, Забайкальский край): 1985–1986 гг. – 33,7 %; 1991–1992 гг. – 35,2; 1999–2000 гг. – 23,8; 2001–2004 гг. – 31,4; 2009–2010 гг. – 28,2 % [238, 239].

Абсолютное большинство переносчиков КР являются треххозяинными клещами с пастбищным типом паразитирования.

Клещи способны к длительному сохранению риккетсий и трансвариальной передаче их потомству. Для своего развития каждая стадия метаморфоза клеща (личинка, имфа, имаго) нуждается в питании кровью позвоночных животных. При этом в круг циркуляции риккетсий вовлекаются многие виды диких млекопитающих и птиц.

Циркуляция риккетсий в природном очаге осуществляется по цепи: иксодовые клещи → дикие мелкие млекопитающие → иксодовые клещи. У животных инфекция, вызванная *R. sibirica*, протекает бессимптомно, эпизоотии не отмечаются.

Прокормителями личинок и нимф иксодовых клещей являются мелкие млекопитающие (в основном грызуны), а половозрелые клещи питаются кровью крупных позвоночных животных, среди которых наиболее частым объектом нападения членистоногих становятся сельскохозяйственные животные (коровы, овцы, козы, лошади, маралы, яки, верблюды и др.) в период выпаса. Так как инфицирование происходит трансмиссивным путем, больные КР эпидемической опасности для окружающих не представляют.

Нападение клещей на человека происходит при контакте с местами их нахождения на поверхности почвы, травянистой растительности, при прохождении через кустарник или смешанный лес. Ранней весной перезимовавшие голодные клещи взбираются на верхушки травянистого сухостоя или стебли травы, на ветви деревьев, кустарников и принимают подстерегающую позу. При непосредственном соприкосновении клещи очень быстро прицепляются к одежде или телу проходящего человека.

У отдельных видов клещей способностью нападения на человека обладают нимфы (*H. concinna* и *H. japonica douglasi* на Дальнем Востоке, *D. nuttalli* в Сибири).



Особенности биологии иксодовых клещей обуславливают сезонность заболевания. Наибольшая активность иксодовых клещей в местах естественного обитания отмечается в весенне-летнее время.

В Сибири заболевания КР фиксируется в период с апреля по октябрь. Максимум заболеваний приходится на май, затем в июне–июле происходит снижение числа заболеваний, после чего в августе–сентябре отмечается новый, хотя и меньший, подъем.

На Дальнем Востоке сезон заболеваний начинается также с апреля–мая, но характеризуется большей продолжительностью в течение летних месяцев, когда вслед за клещами *D. silvarum* проявляется активность клещей *H. concinna*.

Основные эпидемиологические закономерности и региональные особенности этой облигатно-трансмиссивной инфекции в значительной степени определяются местной фауной переносчиков, прежде всего типом населения иксодид, их зараженностью риккетсиями, частотой контактов населения с переносчиками.

Применительно к эндемичным территориям Сибири и Дальнего Востока число эпидемически значимых переносчиков в очагах колеблется от одного-двух (*D. nuttalli* – горные степи Алтая, лесостепи Минусинской и Канской котловин, Тувы, Предбайкалья и Забайкалья; *D. marginatus* и в меньшей степени *D. reticulatus* – равнинные степные и лесостепные ландшафты Западно-Сибирской низменности; *D. silvarum* и *H. concinna* – лесостепи Салаира, Кузнецкой котловины, юга Дальнего Востока) до четырех (*D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus* – северная лесотепь Алтайского края, Северный Алтай) видов.

Основным резервуаром и эпидемически значимыми переносчиками *R. sibirica* в Западной и Средней Сибири в современный период являются в порядке убывания значимости клещи *D. nuttalli*, *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*.

Основные ландшафтные типы природных очагов клещевого риккетсиоза на юге Сибири в настоящий период: равнинно-степной (переносчик – *D. marginatus*); предгорно-лесостепной с тремя географическими вариантами – Алтайский лесостепной (переносчики – *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*), Салаирско-Кузнецкий лесостепной (переносчики – *D. silvarum* и *H. concinna*), Красноярский лесостепной (переносчик – *D. nuttalli*); горно-степной (*D. nuttalli*).

Анализ данных по распространению очагов клещевого риккетсиоза и ареала основных видов клещей-переносчиков позволил выделить шесть основных типов природных очагов [161]: дермаценторные степные и лесостепные, гемафизалисные лесостепные, гиаломмные полупустынные и пустынные, дермаценторно-гемафизалисные, дермаценторно-рипицефалисные полупустынные, гиаломно-рипицефалисные пустынные и долинные (табл. 14).

Таблица 14

## Основные типы и виды природных очагов клещевого риккетсиоза

| Тип очага  | Вид очага   | Переносчики<br>(основные<br>подчеркнуты)   | Распространение   | Уровень<br>эпидемического<br>проявления   |
|--|---|--|---|---|
| I<br>Дермаценторный<br>степной и лесостепной           | Нутталливый<br>горно-степной<br>и лесостепной   | <u>D. nuttali</u> ,<br><u>D. silvarum</u> ,<br><u>H. concinna</u>  | Высокогорные<br>степи Алтая и<br>Тувы, степи и ле-<br>состепи Краснояр-<br>ского края, Забай-<br>каля, Монголии,<br>Китая | Стабильно<br>высокий  |
|  | Маргинатусный<br>степной  | <u>D. marginatus</u> ,<br><u>D. reticulatus</u>  | Степи юга Запад-<br>ной Сибири, се-<br>вера Казахстана,<br>отдельные участки<br>степей Европы                             | В Западной Си-<br>бири и Северном<br>Казахстане неста-<br>бильный, време-<br>нами высокий;<br>в Европе не реги-<br>стрируется |
|  | Сильварумный<br>лесостепной   | <u>D. silvarum</u> ,<br><u>H. concinna</u> ,<br><u>D. reticulatus</u> ,<br><u>I. persulcatus</u>                         | Юг Дальнего Во-<br>стока, отдельные<br>территории Запад-<br>ной и Восточной<br>Сибири                                     | На Дальнем<br>Востоке стабильно<br>высокий; в Сибири<br>низкий и непосто-<br>янный  |
|  | Нивеусный<br>степной и полу-<br>пустынный   | <u>D. niveus</u> ,<br><u>Hyalomma</u> sp.  | Туркмения; воз-<br>можно, распро-<br>странены более<br>широко   | Заболееваемость<br>не регистрируется  |
| II<br>Гемафизалисный<br>лесостепной                    | Концинно-япо-<br>нический   | <u>H. concinna</u> ,<br><u>H. japonica</u><br><u>douglasi</u> ,<br><u>D. silvarum</u>                                    | Юг Приморского<br>края; возможно,<br>Корея, Маньчжу-<br>рия   | Стабильно<br>невысокий  |
| III<br>Дермаценторно-<br>гемифизалисный<br>лесостепной | Концинно-иль-<br>варумный   | <u>H. concinna</u> ,<br><u>D. silvarum</u> ,<br><u>H. japonica</u> ,<br><u>I. persulcatus</u> ,<br><u>D. reticulatus</u> | Приморский и Ха-<br>баровский края; юг<br>Амурской области,<br>предгорья Алтая,<br>Салаира, Кузнец-<br>кого Алатау        | На Дальнем Во-<br>стоке стабильно<br>высокий; в Запад-<br>ной Сибири ста-<br>бильно низкий                                    |
|  | Маргинатусно-<br>концинно-иль-<br>варумно-рити-<br>кулятусный<br>предгорно-ле-<br>состепной | <u>D. silvarum</u> ,<br><u>D. marginatus</u> ,<br><u>D. reticulatus</u> ,<br><u>I. persulcatus</u>                       | Лесостепные пред-<br>горья Северного<br>Алтая и Юго-За-<br>падного Салаира  | Стабильно<br>высокий  |
|  | Маргинатусно-<br>пунктатный<br>предгорно- и<br>низкогорно-<br>степной                       | <u>D. marginatus</u> ,<br><u>H. punctata</u> ,<br><u>Rhipicephalus</u><br>sp.  | Пред- и низкогор-<br>ные районы юга<br>Казахстана и се-<br>вера Кыргызстана   | Стабильно низкий;<br>на ряде террито-<br>рий заболеевае-<br>мость не регистри-<br>руется                                      |
| IV<br>Гиаломмный полу-<br>пустынный<br>и пустынный     | Виды пока не<br>выделены  | <u>Hyalomma</u> sp.  | Казахстан, Туркме-<br>ния, Таджикистан,<br>Азербайджан  | Крайне низкий   |

|  |                            |  |                         |                                   |
|--|----------------------------|--|-------------------------|-----------------------------------|
| V<br>Гиаломмно-рипицефалисный полупустынный и долинный | Виды пока не выделены      | <i>Hyalomma</i> sp.,<br><i>Rhipicephalus</i> sp. | Казахстан,<br>Туркмения | Заболееваемость не регистрируется |
| VI Дермаценторно-рипицефалисный полупустынный          | Маргинатусно-сангвинеусный | <i>D. marginatus</i> ,<br><i>R. sanguineus</i>   | Армения                 | Заболееваемость не регистрируется |
|  | Нивеусно-тураниковый       | <i>D. niveus</i> ,<br><i>R. turanicus</i>        | Туркмения               |                                   |

I тип – дермаценторные степные и лесостепные очаги имеют наибольшее эпидемическое значение и широкое распространение. Особенности биологической активности переносчиков определяют два сезонных подъема заболеваний – весенний и осенний. В связи с широким размахом колебаний численности клещей рода *Dermacentor* эпидемическая активность очагов может существенно меняться по годам и регионам. Соответственно видам основных переносчиков этот тип подразделяется на три основных вида: нутталливые горно-степные и лесостепные, маргинатусные степные, сильварумные лесостепные.

Нутталливые горно-степные и лесостепные очаги характеризуются высокой эпидемической активностью (показатели заболеваемости в ряде районов превышают 50–200 на 100 тыс. населения) и стойкостью, распространены в Республике Алтай, Красноярском крае (лесостепные котловины), Туве, Пред- и Забайкалье, Северной Монголии и Китае.

Маргинатусные степные очаги распространены преимущественно на юге Западной Сибири и севере Казахстана, отмечены на отдельных территориях Европы. В восточной (азиатской) части ареала очаги эпидемически активны, в западной (европейской) – эпидемически не проявляются, на отдельных территориях из *D. marginatus* выделяют *R. slovacae*. Маргинатусные очаги в наибольшей степени изменены антрополическим воздействием, поскольку степные ландшафты наиболее освоены различными видами сельскохозяйственной деятельности.

Сильварумные лесостепные очаги менее эпидемически активны, чем нутталливые и маргинатусные, расположены в восточной части ареала *R. sibirica* (юг Дальнего Востока, отдельные территории юга Западной и Восточной Сибири). В чистом виде сильварумные очаги в настоящее время встречаются редко. В Кемеровской и Новосибирской областях, например, в 1950-е годы этот вид очагов был распространен значительно шире, чем теперь.

Проведенный анализ свидетельствует также о вероятности существования еще одного вида очагов I типа – нивеусных степных и полупустынных (учитывая значительную близость *D. marginatus* и *D. niveus*), однако фактические данные об инфицированности риккетсиями группы КПЛ клещей *D. niveus* (*D. daghestanicus*) крайне ограничены [15].

Имеются сведения о выявлении «*R. sibirica*» в клещах *D. reticulatus*, однако их зараженность установлена на территориях, где ведущее значение имеют другие переносчики, прежде всего *D. marginatus*.

II тип – гемафизалисные лесостепные очаги имеют распространение в виде отдельных «пятен» по периферии очагов I типа, не образуя сплошного ареала. Чисто гемафизалисные очаги встречаются только на юге Приморского края (*H. concinna* – *H. japonica douglasi*) [187]. Очаги гемафизалисного типа характеризуются невысокой эпидемической активностью.

III тип – дермаценторно-гемафизалисные лесостепные очаги представлены тремя видами. Первый вид составляют концинно-сильварумные очаги, которые распространены в лесокустарниковых и лесостепных ландшафтных комплексах на Дальнем Востоке [187], отдельных территориях юга Западной Сибири (Кузбасс, предгорья Салаира). В связи с различной сезонной активностью переносчиков очаги отличаются большим, по сравнению с дермаценторными, периодом эпидемической активности. На Дальнем Востоке уровень эпидемического проявления очагов стабильно высокий, в Западной Сибири – стабильно низкий.

Уникальным видом очагов III типа являются очаги лесостепных предгорий Северного и Северо-Восточного Алтая и Юго-Западного Салаира с четырьмя переносчиками, отличающимися высокой эпидемической активностью и стойкостью, длительным периодом сезонной активности переносчиков, существенной ролью как источника инфекции клещей *H. concinna*, большим в сравнении с другими видами очагов вовлечением в эпизоотический процесс клещей *D. reticulatus*.

Третий вид – маргинатусно-пунктатные предгорно- и низкогорно-степные очаги выявлены в Киргизии и на юге Казахстана [10, 85, 102]. Уровень эпидемического проявления этих очагов стабильно низкий, на ряде территорий заболеваемость не регистрируется.

IV тип – гиаломмные полупустынные и пустынные очаги представлены в различных соотношениях видов этого рода (*H. asiaticum*, *H. detritum*, *H. anatolicum*, *H. dromedarii*, *H. marginatum*), в связи с чем выделить отдельные виды очагов затруднительно. Гиаломмные очаги распространены в полупустынных, пустынных и низкогорных ландшафтах Казахстана (Прибалхашье), Туркмении (Прикопетдагские районы), Таджикистана, Азербайджана [15, 193]. Эпидемическая активность данных очагов крайне низкая.

V тип – гиаломмно-рипицефалисные пустынные и долинные очаги встречаются в Южном Казахстане (*H. anatolicum* – *R. Schulzei* – *R. pumilio*) и Туркмении (*H. asiaticum* – *H. anatolicum* – *H. detritum* – *H. dromedarii* – *H. marginatum* – *R. turanicus*).

VI тип – дермаценторно-рипицефалисные полупустынные очаги выявлены в Армении (*D. Marginatus* – *R. sanguineus*) и Туркмении (*D. Niveus* – *R. turanicus*) [101, 156]. Очаги V и VI типов существенного эпидемиологического значения не имеют.

Есть сведения об инфицированности *R. sibirica* клещей рода *Ixodes* (в частности, *I. persulcatus*) в Новосибирской области и Алтайском крае [220, 221], что подтверждено современными данными молекулярной идентификации штаммов [500]. Эпидемиологическая роль этих клещей в отношении клещевого риккетсиоза не установлена, а их зараженность зафиксирована на территориях, где основными переносчиками являются клещи рода *Dermacentor* (Горный Алтай – *D. nuttalli*, предгорья Салаира – *D. silvarum*). Вовлечение *I. persulcatus* в циркуляцию этого возбудителя не носит закономерного характера, поэтому мы не выделяем отдельный тип иксодесных очагов.

Совокупность природных и хозяйственных факторов, влияющих на типы населения переносчиков и условия существования возбудителя клещевого риккетсиоза, опосредуется прежде всего через ландшафтные предпосылки существования очагов. Наиболее стабильны горно-степные («нутталливые») очаги, что определяется их наименьшей антропоической трансформацией (низкая доля сельскохозяйственного освоения), а также характером хозяйственной деятельности, способствующей поддержанию высокой численности иксодовых клещей (выпас животных). Они характеризуются стабильной эпидемической активностью и занимают пояс горных степей и лесостепей южных горных областей Сибири (Алтайская, Саянская, Тувинская, Прибайкальская, Забайкальская), относящихся согласно природному районированию [35] к физико-географической стране гор Южной Сибири.

Частично трансформированные эпидемически активные очаги (второй этап антропоической трансформации) типичны для лесостепных ландшафтов Сибири с частичным сельскохозяйственным освоением (доля пашни не более 40–60 %) и достаточно высокой облесенностью (осиново-березовые колки, ленточные степные боры, лесопосадки). Эти очаги распространены на территориях, отличающихся разнообразием природно-географических комплексов и, соответственно, видов клещей-переносчиков, например, в предгорьях Алтая – *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*. Свообразным подтипом лесостепных очагов являются очаги лесостепных котловин Красноярского края, сходные по климатогеографическим условиям и переносчику с горно-степными очагами и отличающиеся от них более высокой плотностью населения и большей степенью антропоической трансформации.

К резко трансформированным очагам с пониженной или утраченной эпидемической активностью относятся лесостепные очаги зоны Салаира и Кузнецкого Алатау (основной переносчик – *D. silvarum*), равнинно-степные очаги юга Западно-Сибирской низменности (переносчик – *D. marginatus*). Это территории высокой степени сельскохозяйственного и промышленного (Кузбасс) освоения с выраженной депрессией численности переносчиков.

Механизм передачи – трансмиссивный (инокуляция при присасывании переносчика с инфицированной слюной).

### Клиническая характеристика.

**Клиническая картина.** Инкубационный период длится 4–7 дней. В месте присасывания инфицированного клеща развивается первичный аффект с участком некроза кожи в центре, региональный лимфаденит. В разгар заболевания наблюдается температура 38–39 °С. Ведущими в клинической картине болезни являются симптомы поражения нервной системы: упорная, иногда мучительная головная боль, боли в мышцах, пояснице. Лихорадка длится 8–10 дней.

На 2–4-й день заболевания появляется характерная пятнисто-папулезная сыпь. У большинства больных сыпь возникает вначале на туловище, а затем распространяется на конечности (рис. 52).

Более тяжелое течение болезни сопровождается геморрагическими высыпаниями. Спустя несколько дней сыпь постепенно угасает, сохраняясь дольше всего в области нижних конечностей [164].



Рис. 52. Сыпь при клещевом риккетсиозе [64].

**Лечение, диагностика и профилактика** (см. в разд. «Риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки»).

### МАРСЕЛЬСКАЯ (СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ) ЛИХОРАДКА

Марсельская лихорадка – риккетсиоз из группы КПЛ. Впервые описана в Тунисе А. Conon, А. Bruch [299].

**Этиология.** Возбудитель марсельской лихорадки *R. conorii* экологически связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus*, различные фазы развития которых питаются на собаках, мелких млекопитающих, ежах и зайцах.

**Эпидемиология.** Эпидемиологическое значение имеет контакт с собаками, присасывание клещей (дворовые, синантропные очаги). *Rhipicephalus sanguineus* – однохозяинный клещ, поэтому клещевые популяции могут быть длительно связаны с одним хозяином-прокормителем, образуя стойкие дворовые микроочаги. Наряду с присасыванием, возможно заражение при раздавливании клещей, при попадании инфекционного материала на слизистые оболочки, ранки на коже, в некоторых случаях не исключается и аэрогенное инфицирование.

Марсельская лихорадка распространена преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей, в Африке, Индии и Пакистане. В Африке возбудитель связан с различными видами клещей родов *Hyalomma* (*H. aegyptium*), *Haemaphysalis* (*H. leachi*), *Rhipicephalus* (*R. appendiculatus*, *R. evertsi*, *R. simus*), *Amblyomma* (*A. hebraeum*).



Отмечены генетические и антигенные отличия возбудителя в пределах генокомплекса *R. conorii*, а также определенные особенности клинического течения вызываемых *R. conorii* в различных регионах пятнистых лихорадок. В связи с этим дискутируется вопрос о выделении отдельных нозологических форм и вызывающих их возбудителей комплекса *R. conorii* (марсельской лихорадки – возбудитель *R. conorii* subsp. *conorii*, израильской пятнистой лихорадки – возбудитель *R. conorii* subsp. *israelensis*, астраханской пятнистой лихорадки – возбудитель *R. conorii* subsp. *caspiensis*, индийского клещевого тифа – возбудитель *R. conorii* subsp. *indica*).

В СССР первые больные марсельской лихорадкой были выявлены в 1936 г. А.Я. Алымовым в Севастополе [6]. В дальнейшем заболевание зафиксировано на Черноморском и Каспийском побережье Кавказа, в Закавказье.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Возбудитель проникает через кожу при укусе инфицированного клеща. На месте внедрения риккетсий развивается характерный для многих заболеваний риккетсиозной этиологии воспалительно-пролиферативный инфильтрат – первичный аффект. Первичный аффект представляет собой участок кожи, в центральной части которого имеется зона некроза диаметром 2–3 мм. Первичный аффект постепенно увеличивается и достигает максимальных размеров к началу лихорадочного периода. Через лимфатические пути риккетсии попадают в кровь и внедряются в эндотелий сосудов. Разрушение эндотелия, выход риккетсий и их частичная гибель в сосудистом русле обуславливают развитие эндотоксинемии. Процесс напоминает изменения, наблюдающиеся при других риккетсиозах, однако количество и размеры гранул в данном случае меньше и воспалительные изменения в них менее выражены [125]. Перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет. Повторных заболеваний марсельской лихорадкой не наблюдается [170].

Эндотоксины риккетсий вызывают функциональные и морфологические изменения в нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других системах. В сосудах наблюдаются пролиферация эндотелия, эндо-периваскулярная инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда, развивается распространенный панваскулит. Поражения капилляров кожи проявляются в виде характерной экзантемы [440].

#### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** A77.01. Пятнистая лихорадка, вызванная *Rickettsia conorii*.

**Клиническая классификация.** Выделяют типичные формы, которые подразделяются по степени тяжести на легкую, средней степени и тяжелую. Критерием оценки тяжести служат выраженность интоксикации и лихорадки. К атипичным относят abortивную и инаппарантную (бессимптомную) формы [125].

**Клиническая картина.** Заболевание впервые описали А. Conor, А. Bruch в Тунисе в 1910 г. под названием «прыщевая лихорадка» [299].

Подробное описание первичного аффекта при марсельской лихорадке дал D. Olmer в Марселе в 1925 г., после чего в литературе закрепился термин «марсельская лихорадка» [437].

Инкубационный период 3–7 дней. Выделяют начальный период (от первичного аффекта до появления сыпи), период разгара и период реконвалесценции [112].

Патогномоничным является первичный аффект в месте укуса клеща (рис. 53).

В некоторых случаях инфицирование происходит через конъюнктиву глаза, в связи с чем у больных наблюдается выраженный конъюнктивит (рис. 54) при отсутствии первичного аффекта на коже [414].

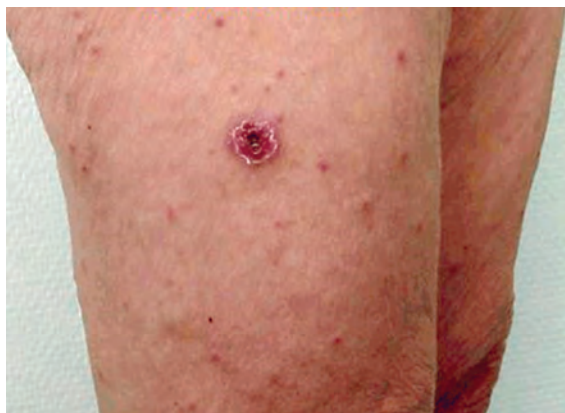
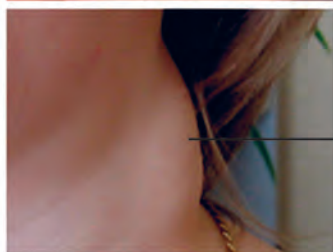


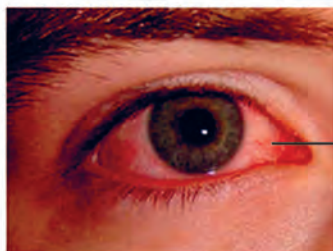
Рис. 53. Первичный аффект при марсельской лихорадке [66].



Серый налет на языке



Увеличение и болезненность лимфатических узлов



Инъецирование склер и конъюктив

Рис. 54. Характерные симптомы при марсельской (средиземноморской) лихорадке [66].

Первичный аффект отмечается у 50–90 % больных. К началу болезни он представляет собой участок воспаления кожи диаметром около 10 мм, в центре которого локализуется некротический очаг диаметром около 3 мм, покрытый темной корочкой, которая отпадает лишь к 5–7-му дню нормальной температуры; открывшаяся небольшая язвочка постепенно эпителизируется в течение 8–12 дней, после чего остается пигментированное пятно. Субъективных ощущений в области первичного аффекта больные не отмечают. У 1/3 больных появляется регионарный лимфаденит в виде увеличения и болезненности лимфатических узлов, близлежащих к месту укуса (см. рис. 54).

Переход болезни в стадию разгара характеризуют озноб, внезапное повышение температуры до 39–40 °С; в дальнейшем температурная кривая становится постоянного или ремитирующего типа. Больных беспокоят сильная головная боль, общая слабость, выраженные миалгии, артралгии, бессонница, могут быть тошнота и рвота. В редких случаях возможно развитие менингеального симптомокомплекса. При осмотре больного отмечаются гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер и слизистых оболочек зева.

Экзантема наблюдается у 100 % больных. Элементы сыпи появляются на 2–4-й день болезни сначала на груди и животе, затем сыпь распространяется на шею, лицо, конечности. Почти у всех больных элементы сыпи обнаруживаются также на ладонях и подошвах, но не захватывают лицо. Сыпь обильная, розеолезная или пятнисто-папулезная, часть элементов носит петехиальный характер, у некоторых пациентов на месте папул образуются везикулы. На ногах сыпь наиболее обильная, элементы сыпи здесь ярче и крупнее, чем на других участках кожи. Сыпь сохраняется до конца лихорадочного периода, оставляя после себя пигментацию кожи. Остаточная пигментация сохраняется до 2–3 мес. [125].

Со стороны органов кровообращения отмечаются брадикардия и гипотония, у части больных выявляется увеличение печени и селезенки [112].

Обычно заболевание заканчивается выздоровлением в течение 10 дней. У 6 % заболевание принимает тяжелое течение. К факторам риска тяжелого течения болезни относят: возраст старше 60 лет, диабет, алкоголизм, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, состояние иммуносупрессии [440]. Тяжелое течение характеризуется геморрагической сыпью, поражением почек, печени, ЦНС, миокарда. Тромбоз глубоких вен может вызвать неврологическую симптоматику и тяжелый перикардит. Тяжесть заболевания отличается в различных географических ареалах. Например, в Каталонии марсельская лихорадка протекает легче, чем на остальной территории Испании [332].

Лихорадочный период сохраняется в течение 3–10 дней. Снижение температуры указывает на переход заболевания в стадию реконвалесценции. Обратное развитие лимфаденита происходит к периоду выздоровления.

Осложнения наблюдаются очень редко, в основном у лиц пожилого возраста, в виде пневмоний, тромбозов.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Изменения общего анализа крови носят непостоянный характер. Возможна лейкопения, реже – умеренный лейкоцитоз и небольшое повышение СОЭ.

Клиническая диагностика осуществляется на основании клинико-эпидемиологических данных. Учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезонность, контакт с собаками, присасывание клеща), а также клиническую триаду: первичный аффект; регионарный лимфаденит; генерализованная обильная полиморфная сыпь по всему телу, включая ладони и подошвы. Дифференцировать необходимо от других риккетсиозов, тифопаратифозных заболеваний, геморрагических лихорадок, медикаментозных дерматитов [79].

**Лечение и прогноз.** Основой лечения является применение антибиотиков. В качестве этиотропных препаратов используются тетрациклины, макролиды, рифампицин, фторхинолон, левомицетин [535]. Тетрациклин назначают в дозе 0,3 г 4 раза в день, доксициклин – 0,2 г на первый прием, далее по 0,1 г два раза в сутки. Левомицетин назначается при непереносимости антибиотиков тетрациклинового ряда по 0,5 г 4 раза в сутки. Антибиотики принимают до 2–3-го дня нормальной температуры [125, 268].

Патогенетическая терапия направлена на уменьшение интоксикации. Применяются различные дезинтоксикационные растворы, анальгетики, антипиретики, противовоспалительные препараты. В более тяжелых случаях парентерально назначают кортикостероиды. При геморрагической сыпи показаны: аминокaproновая кислота, аскорутин, хлористый кальций, викасол [79, 112].

Марсельская лихорадка – доброкачественное заболевание, прогноз при использовании антибиотиков благоприятный.

### ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА СКАЛИСТЫХ ГОР (ПЛСГ)

ПЛСГ – передаваемая клещами, инфицированными риккетсиями, потенциально летальная инфекция человека, распространенная в Северной и Южной Америке.

**Этиология.** Возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) *Rickettsia rickettsii* – типовой вид риккетсий группы КПЛ, открытый в 1906 г. Н.Т. Ricketts [478], описанный в 1919 г. S. Wolbach [558].

**Эпидемиология.** Природные очаги этой инфекции широко распространены в США, Канаде, Мексике, Панаме, Колумбии, Бразилии. В США естественными носителями *R. rickettsii* являются не менее 15 видов иксодовых клещей, основными эпидемиологически значимыми переносчиками – *Dermacentor andersoni* (лесной клещ Скалистых гор), *D. variabilis* (американский собачий клещ), *Rhipicephalus sanguineus* (коричневый собачий клещ).

Заболевания ПЛСГ регистрируют в США с 20-х годов XX столетия. По данным Centers for Disease Control and Prevention с 2000 по 2010 г. заболеваемость ПЛСГ увеличилась в 3 раза – с 0,2 до 0,6 на 100 тыс. населения ([www.cdc.gov/](http://www.cdc.gov/)

ticks/diseases/RMSF/stats) с пиком числа заболеваний в 2008 г. – 2553 случая. Летальность снизилась с 28 % в 1944 г. до менее 1 % в 2001 г. (рис. 55).

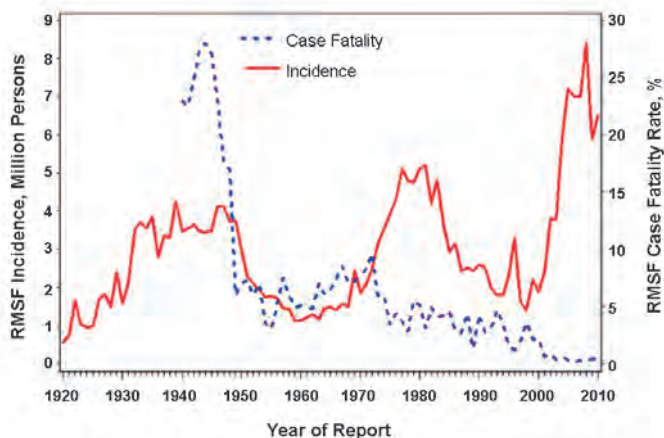


Рис. 55. Число случаев заболеваний и летальность от пятнистой лихорадки Скалистых гор в США ([www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats](http://www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats)).

В последние десятилетия отмечены существенные изменения географии пятнистой лихорадки Скалистых гор в США: если ранее преобладали западные штаты с переносчиком *Dermacentor andersoni* (лесной клещ Скалистых гор), то в последующем стала превалировать заболеваемость в восточных и юго-восточных штатах с переносчиком *D. variabilis* (американский собачий клещ). В очагах с переносчиком *D. variabilis* роль дополнительного резервуара могут выполнять собаки, что обеспечивает возрастание контактов населения с местами обитания переносчика [281, 358].

Несмотря на то что ПЛСГ регистрируют практически во всех континентальных штатах, пять из них (Северная Каролина, Оклахома, Арканзас, Тенесси и Миссури) дают до 60 % всех случаев (рис. 56). Основной вид клещей-переносчиков *R. rickettsii* в этих штатах – американский собачий клещ (*Dermacentor variabilis*). В Восточной Аризоне случаи ПЛСГ выявлены лишь в последние годы. В 2003–2010 гг. зафиксировано порядка 140 случаев, приблизительно 10 % из этих больных умерли. Коричневый собачий клещ (*Rhipicephalus sanguineus*), найденный на собаках (особенно свободного содержания) и во дворах домов, ответственен за передачу *R. rickettsii* в Аризоне.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Входными воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща. Риккетсии по лимфатическим путям проникают в кровь, паразитируют не только в клетках эндотелия сосудов, но и в мезотелии, в мышечных волокнах. Наиболее выраженные изменения сосудов наблюдаются в миокарде, головном мозге, надпочечниках, легких, коже. Пораженные эндотелиальные клетки сосудов некротизируются, на



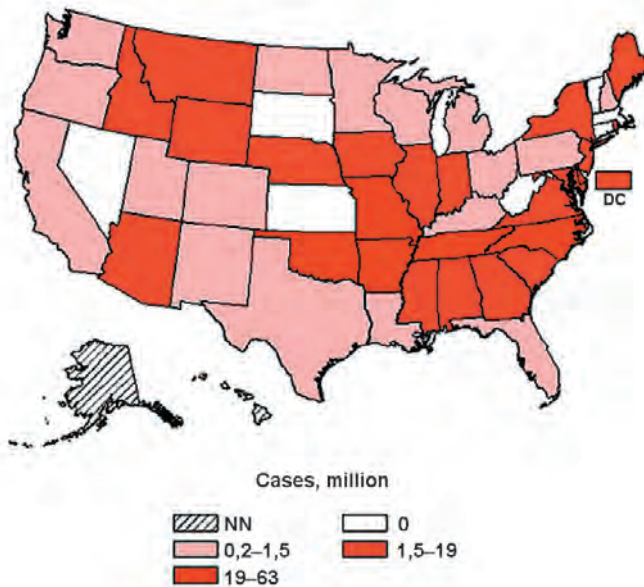


Рис. 56. Распространение (на 1 млн населения) ПЛСГ в США в 2010 г. ([www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats](http://www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats)).

месте повреждения образуются пристеночные тромбы с клеточной инфильтрацией вокруг. При тяжелом течении болезни отмечаются обширные ишемические очаги в различных органах и тканях (головной мозг, миокард и др.). Возникает тромбогеморрагический синдром. Развивается острое риккетсиозное природно-очаговое заболевание, характеризующееся ремиттирующей лихорадкой, поражением нервной и сосудистой систем, распространенной макуло-папулезной и геморрагической сыпью.

#### **Клиническая характеристика.**

**Клиническая картина.** В отличие от других клещевых риккетсиозов, в данном случае первичный аффект на месте укуса клеща не образуется. Риккетсии паразитируют не только в эндотелии сосудов, но и в мезотелии, в мышечных волокнах. Наиболее выраженные изменения сосудов наблюдаются в миокарде, головном мозге, надпочечниках, легких, коже [414]. Инкубационный период длится от 3 до 14 дней (при легких формах он более продолжительный, при тяжелых сокращается до 3–4 сут.). Вначале могут наблюдаться неспецифические симптомы, напоминающие вирусную инфекцию. У 90 % больных присутствует сыпь. Сыпь чаще всего пятнисто-папулезная, покрывает все тело, в некоторых случаях развивается экзантема (рис. 57, 58). Иногда наблюдается неврологическая симптоматика поражения скелетных мышц и сердца, внутренних органов (почки, желудочно-кишечные тракт, легкие). В тяжелых случаях могут развиваться почечная недостаточность,



пневмония и отек легких. Описаны случаи гангрены пальцев рук или ног, как следствие нарушения периферической гемодинамики [397].



Рис. 57. Сыпь при пятнистой лихорадке Скалистых гор [70].



Рис. 58. Экзантема при пятнистой лихорадке Скалистых гор [69].

Большинство осложнений связано с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что проявляется сердечной недостаточностью, геморрагическим шоком, менингоэнцефалитом.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Клинический диагноз устанавливается с учетом характерной симптоматики и эпидемиологических данных. Дифференциация – от других инфекций группы клещевых пятнистых лихорадок.

**Лечение и прогноз.** Эффективна терапия с использованием доксициклина в дозировке 100 мг 2 раза в день, который принимают до нормализации температуры, затем – еще в течение 3 дней.

Прогноз при тяжелых формах серьезный даже при современных методах терапии. В США за последние годы летальность составляла 5,2 %, а среди больных старше 40 лет – 8,2 %. Возможны стойкие остаточные явления (глухота и др.) [535].

**Профилактика.** Проводят акарицидные мероприятия на эндемичных территориях. Имеется вакцина для групп риска.

### ВЕЗИКУЛЕЗНЫЙ (ОСПОВИДНЫЙ) РИККЕТСИОЗ

Везикулезный (гамазовый) риккетсиоз – доброкачественное остролихорадочное риккетсиозное заболевание со своеобразной везикулезной сыпью и первичным аффектом. Заболевание впервые описано в 1946–1947 гг. в предместьях Нью-Йорка и ввиду сходства с ветряной оспой получило название «риккетсиозная оспа» (rickettsial pox).

**Этиология.** Возбудителем осповидного риккетсиоза является *Rickettsia akari* Huebner et al., 1946 г. По своим свойствам возбудитель близок к другим риккетсиям из группы клещевой пятнистой лихорадки.

**Эпидемиология.** Осповидный риккетсиоз – эндемичное заболевание с разорванным нозоареалом. Резервуаром инфекции в естественных условиях являются домовые грызуны – мыши и, возможно, крысы. Циркуляция риккетсий осуществляется при участии гнездо-норовых паразитов мышевидных грызунов – гамазовых клещей *Allogermanyssus sanguineus*, у которых выявлена трансвариальная и трансфазовая передача возбудителя. Человек заражается осповидным риккетсиозом в эпизоотических очагах преимущественно городского типа в результате нападения и присасывания инфицированных *R. akari* гамазовых клещей. Заболевания в виде спорадических случаев отмечаются в городских и сельских очагах в течение всего года с повышением уровня заболеваемости в период активности клещей (май–август). Чаше болеют мужчины. Осповидный риккетсиоз известен в Северной Америке, Центральной и Южной Африке, на Украине (Донбасс), встречается спорадически в условиях массового размножения грызунов.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Воротами инфекции является кожа в месте присасывания клеща. В месте внедрения риккетсий развивается воспалительная реакция: некроз кожи в месте присасывания, региональный лимфангит и регионарный лимфаденит – так называемый первичный аффект. По лимфатическим сосудам кожи риккетсии попадают в кровь. Размножение их происходит в эндотелии сосудов, что приводит к развитию панваскулита [170].

Процесс генерализации при везикулезном риккетсиозе аналогичен развитию процесса при других клещевых риккетсиозах. Риккетсиемия и токсинемия приводят к поражению сосудистой системы, прежде всего микроциркуляторного русла. Сосудистые расстройства лежат в основе развития экзантемы. Формирование везикулы как основного элемента экзантемы обусловлено накоплением серозного экссудата, который отслаивает и приподнимает эпидермис. К 7–9-му дню экссудат рассасывается, везикула опадает, эпидермис слущивается и заживление кожи происходит без рубцевания [268].

Морфологически при везикулезном риккетсиозе наблюдаются набухание эндотелиальных клеток пролиферацией части из них, отек окружающей периваскулярной ткани и периваскулярная инфильтрация лейкоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Риккетсиозные гранулемы в данном случае менее выражены по сравнению с сыпным тифом или пятнистой лихорадкой Скалистых гор [440].

Преходящий доброкачественный характер васкулитов и периваскулитов при везикулезном риккетсиозе обеспечивает благоприятный исход болезни, даже в отсутствии специфического лечения.

**Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** A79.0. Другие риккетсиозы; A79.8. Другие уточненные риккетсиозы.

**Клиническая классификация** предусматривает деление болезни по тяжести течения. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень.

Критериями оценки тяжести служит степень выраженности лихорадки и интоксикации. В связи с однотипностью клиники выделение отдельных форм нецелесообразно.

**Клиническая картина.** Заболеванию свойственна цикличность течения. Продолжительность инкубационного периода составляет около 7–10 дней. В опыте самозаражения В.М. Жданова он равнялся 11 дням.

Первое проявление болезни – первичный аффект, который можно обнаружить за 7–10 дней до возникновения лихорадки. Это отличает везикулезный риккетсиоз от других заболеваний риккетсиозной этиологии, при которых появление первичного аффекта, как правило, совпадает с повышением температуры [172].

Развитие первичного аффекта начинается с появления уплотненного пятна диаметром от 1 до 3 см, возвышающегося над уровнем кожи. Затем в центре пятна образуется папула, на месте которой вскоре развивается везикула с прозрачным содержимым. Везикула лопается, появляется язвочка, покрытая темной корочкой. Вокруг сохраняется зона гиперемии. Первичный аффект наиболее выражен к началу лихорадочного периода [414].

Через 5–7 дней после возникновения первичного аффекта у больных развивается интоксикационный синдром, отмечаются высокая лихорадка (39–40 °С), озноб, головные боли, бессонница, боли в мышцах и спине, слабость, недомогание, головокружение.

Лихорадка носит ремиттирующий характер, сохраняется в течение 6–7 дней. Со 2–3-го дня лихорадочного периода появляется макулезно-папулезная сыпь. Сыпь полиморфная, обильная, локализуется на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях, редко – на ладонях и подошвах. Сыпь вначале состоит из макул и папул, затем на месте папул образуются везикулы, что очень напоминает экзантему при ветряной оспе (отсюда одно из названий – осповидный риккетсиоз). Это придает сыпи полиморфный характер: на теле больного одновременно можно обнаружить розеола, папулы, везикулы и корочки подсыхающих элементов. Иногда везикулы нагнаиваются и эволюционируют в пустулы. Сыпь сохраняется в течение 5–10 дней, ее элементы нередко можно обнаружить и после окончания лихорадки [440].

Лихорадочный период сопровождается относительной тахикардией. Часто снижается артериальное давление, тоны сердца приглушены, проявляется ломкость капилляров. Со стороны органов брюшной полости возможно увеличение печени и селезенки [171].

В гемограмме можно выявить незначительную лейкопению, нейтропению со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопению, отсутствие или снижение количества эозинофилов. СОЭ умеренно повышена.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Клиническая диагностика основана на комплексе эпидемиологических и клинических данных, из которых наибольшее значение имеют обнаружение первичного аффекта,

лихорадки и везикулезной экзантемы. Дополнительные данные эпидемиологического анамнеза, такие как пребывание в эндемичных районах, наличие аналогичных заболеваний у людей, сезонность, позволяют распознать заболевание до получения результатов специфических лабораторных исследований. Дифференцировать необходимо от других клещевых риккетсиозов и ветряной оспы [414].

**Лечение и прогноз.** Больные везикулезным риккетсиозом подлежат госпитализации в инфекционный стационар.

В качестве этиотропных препаратов используются антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин. Тетрациклин назначают в дозе 0,3–0,4 г 4 раза в сутки, доксициклин – 0,1 г 2 раза в день. Левомицетин применяют при непереносимости антибиотиков тетрациклинового ряда, а также при лечении беременных женщин по 0,5–0,75 г 4 раза в сутки. Антибиотики назначают в течение всего лихорадочного периода и первой недели апирексии [268, 535].

Патогенетическая терапия проводится в лихорадочный период и включает дезинтоксикацию, по показаниям назначаются также антигистаминные, жаропонижающие препараты и анальгетики. Проводят мероприятия по предупреждению вторичной инфекции [268, 535].

Прогноз благоприятный. Как правило, заболевание протекает без осложнений и заканчивается выздоровлением.

### АСТРАХАНСКАЯ ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА

С начала 1980-х годов в Астраханской области стали отмечать ранее неизвестную лихорадку с пятнистой сыпью. Целенаправленное изучение инфекции было начато сотрудниками Всесоюзного центра по риккетсиозам совместно с астраханскими коллегами в 1989–1990 гг. [527]. В результате исследований коллектива специалистов под руководством И.В. Тарасевич была выявлена этиология астраханской пятнистой лихорадки (АПЛ), выделены штаммы новой риккетсии, относящейся к *R. conorii*-комплексу (в настоящее время – *R. conorii* subsp. *caspiensis*). Изучены биологические и генетические характеристики возбудителя, экология переносчика, эпидемиологические особенности АПЛ и особенности антропогенной трансформации природного очага, клиника и лабораторная диагностика, основные направления профилактики.

Переносчиками возбудителя АПЛ являются иксодовые клещи *Rhipicephalus pumilio*, паразитирующие на различных животных (в том числе на собаках, кошках, ежах). Имаго и особенно нимфы этих иксодид способны присасываться к человеку и передавать возбудителя с пиком заболеваемости в июле–августе. Очаги эпидемически активны преимущественно в Астраханской области, их существование выявлено на смежных территориях юга России (Калмыкия), предполагается наличие очагов АПЛ в Волгоградской области и западной части Казахстана [190].

### АФРИКАНСКАЯ КЛЕЩЕВАЯ ЛИХОРАДКА

Впервые заболевание было описано в 1930 г. Rijper как легкое лихорадочное заболевание, ассоциированное с укусом клеща. Возбудитель – *Rickettsia africae* из группы КПЛ [392], генетически близкий к *R. sibirica*. Эта риккетсия выявлена в клещах рода *Amblyomma* (*A. haebraeum*, *A. variegatum*) в ряде стран Африки, включая Ботсвану, Южно-Африканскую республику, Нигер, Мали, Бурунди, Судан. Клещи этого рода активно нападают на людей, вызывая в некоторых случаях многочисленные первичные аффекты. Африканская клещевая лихорадка выявлена также в островных государствах Карибского бассейна (Барбадос, Мартиника, Гваделупа, Доминика и др.) в результате заноса инфицированных клещей со скотом из Южной Африки более 100 лет назад [447].

Трансмиссивный клещевой зоонозный риккетсиоз протекает в виде тифоподобной лихорадки с наличием первичного аффекта и часто розеолезно-папулезной сыпи. Инкубационный период 6–7 дней. Региональный лимфаденит развивается в 43 % случаев. Легкие формы заболевания характеризуются непродолжительной лихорадкой, слабовыраженными проявлениями интоксикации, наличием первичного аффекта, скудной папулезной сыпью на туловище и верхних конечностях. В ряде случаев сыпь отсутствует. Прогноз благоприятный. Заболевание, как правило, протекает без осложнений.

### КВИНСЛЕНДСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ ТИФ

Квинслендский (северо-австралийский) клещевой тиф – природно-очаговый риккетсиоз группы КПЛ, встречающийся ограниченно в Австралии (Квинсленд). Впервые описан в 1946 г. среди солдат. Возбудитель – *Rickettsia australis* – передается иксодовыми клещами *Ixodes holocyclus*. Резервуарные животные – прокормители иксодовых клещей – бандикуты, опоссумы, кенгуровая крыса.

Инкубационный период продолжается 7–10 дней. Клинические проявления болезни относительно мягкие. Наблюдается острое начало заболевания с повышением температуры, головной болью, миалгией. В течение первых 10 дней болезни у пациентов появляется пятнисто-папулезная или везикулярная сыпь. Типичный первичный аффект и региональный лимфаденит встречаются в 65 % случаев. Заболевания не сопровождаются развитием тромбгеморрагического синдрома и тромбоэмболических осложнений, оставляют стойкий иммунитет. К настоящему времени описан только один летальный случай ККТ [337].

### ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА ОСТРОВА ФЛИНДЕРС

Отличающийся от *R. australis* вид риккетсий группы КПЛ, описанный в 1991 г. в Тасмании (остров Флиндерс). Эта риккетсия получила название *R. honei*, ее переносчики изучены недостаточно [255, 517]. Инфекция, этиологически связанная с *R. honei*, встречается в Тасмании, на юго-востоке Австралии,



а также в Таиланде («таиландский клещевой тиф») и на Сицилии [356, 385, 516, 540]. Недавно описано семь случаев острого заболевания, связанного с *R. hohei* (штамм «*marmionii*»). Все случаи были подтверждены с помощью ПЦР, серологических тестов и выделения культуры. Основные клинические проявления – лихорадка и головная боль. Первичный аффект зафиксирован у 25 % больных, а региональный лимфаденит – у 55 %. У части пациентов наблюдалась сыпь, еще реже – наличие струпа. Летальные исходы в результате этого риккетсиоза не описаны.

### КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ *R. HEILONGJIANGENSIS* (ДАЛЬНЕВОСТОЧНАЯ ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА)

В 1992 г. в провинции Хейлундзян (Heilongjian) в Китае описано 12 случаев заболеваний, связанных с укусами клещей и протекающих с лихорадкой, головной болью, сыпью, первичным аффектом, региональным лимфаденитом и конъюнктивитом. Наряду с *R. sibirica* в Китае установлена циркуляция отличающихся от нее видов риккетсий этой группы, прежде всего *R. heilongjiangensis* [328, 407, 551, 561]. Первый описанный штамм *R. heilongjiangensis* выделен в 1982 г. как Heilongjiang изолят (штамм 054) из клещей *D. silvarum*, собранных в местечке Suifenhe в провинции Heilongjiang на северо-востоке Китая [409]. Там же позднее описаны случаи заболеваний у людей с клиникой риккетсиоза группы КПЛ [560]. Как новый вид *R. heilongjiangensis* формально описан в 2003 г. [334]. Штамм 054 описан как типовой штамм и депонирован в American Type Culture Collection под референс-обозначением VR-1524, а также в коллекции сотрудничающего центра ВОЗ по риккетсиозам и клещевым инфекциям в Марселе.

Частота развития основного симптомокомплекса при этой инфекции примерно такая же, как и при других клещевых риккетсиозах. Первичный аффект встречается в 92 % случаев, увеличение лимфатических узлов – в 77 % и региональный лимфангит – в 15 %.

Заболевания, вызванные *R. heilongjiangensis*, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае [426]. О.Ю. Медяникову с соавт. удалось установить этиологию случаев «клещевого риккетсиоза» на юге Хабаровского края как вызванных *R. heilongjiangensis*. Еще Г.М. Цыганков в 1948 г. [210] говорил о совпадении всех основных клинических черт дальневосточного клещевого сыпного тифа с клещевым сыпным тифом Западной Сибири и «эндемичным клещевым сыпным тифом Сибири и Дальнего Востока» и считал, что «признать идентичность сопоставляемых форм пока нельзя. Это дает основание предполагать существование в отдельных районах Дальневосточного края особого риккетсиоза». По данным Р.Я. Киреевой [86], кривая заболеваемости в Хабаровском крае достигает максимума в июле (41,2 %) и совпадает с сезонной активностью основного переносчика – клещей *H. concinna*.

Реликтовый характер распространения *H. concinna* в послеледниковой Евразии определяет ареал этих переносчиков в виде отдельных «пятен» в различ-



ных частях нозоареала КР в Сибири и, особенно, на Дальнем Востоке России [164]. *R. heilongjiangensis* выявлена в «пятнах» *H. concinna* в пределах нозоареала КР на Дальнем Востоке (Приморский край, клещи *H. concinna*), а также в Алтайском (*H. concinna*) и Красноярском (*H. concinna*, *D. nuttalli*) краях [166, 231, 501].

Штаммы *R. heilongjiangensis* были изолированы в Омском НИИ природно-очаговых инфекций раньше первых «китайских» штаммов, однако идентифицированы лишь в последние годы. Первый штамм нового вида риккетсий выделил В.К. Ястребов в 1966 г. из клещей *H. concinna*, собранных в Красногорском районе Алтайского края [240]. Еще два штамма *R. heilongjiangensis*, выделенные из клещей *H. concinna* из Приморского края, хранятся в нашей коллекции [166, 503].

По современным представлениям, основанным на генотипировании штаммов риккетсий группы КПЛ из коллекции Омского НИИ природно-очаговых инфекций, на Дальнем Востоке России наряду с классическим возбудителем КР – *Rickettsia sibirica sensu stricto* – циркулируют *Rickettsia sibirica* subsp. *BJ-90* и *R. heilongjiangensis*.

### ЯПОНСКАЯ ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА

В Японии установлена циркуляция четырех официально признанных видов риккетсий группы КПЛ: *R. japonica*, *R. helvetica*, *R. tamurae* и *R. asiatica*. Возбудитель японской клещевой лихорадки *R. japonica*, распространенной преимущественно на южных островах Японии (острова Кюсю, Сикоку и Хонсю), является наиболее изученным видом риккетсий в этом регионе [436, 537–539]. *R. japonica* была идентифицирована в нескольких видах клещей, включая *H. longicornis*, *H. flava*, *H. formosensis*, *H. hystricis*, *D. taiwanensis* и *I. ovatus* [335, 415].

Заболевание впервые описано японским врачом Ф. Махара в 1985 г. К настоящему времени в Японии зафиксировано более 100 случаев заболевания. Инкубационный период продолжается от 5 до 21 дня (чаще 7–11 дней). Клиника соответствует другим клещевым риккетсиозам: температура, головная боль, первичный аффект и пятнисто-папулезная сыпь. Обычно первичный аффект единичный, но иногда их бывает 2–3. Увеличение печени и селезенки наблюдается с 3–4-го дня болезни. Описаны случаи энцефалита, вызванные *R. japonica*. До введения в практику антибиотиков летальность колебалась от 20 % (в Японии) до 0,6–8 % (на Филиппинских островах). При современной антибиотикотерапии летальных исходов не наблюдается [337].

Случай японской пятнистой лихорадки зарегистрирован в Южной Корее. Изолированный от пациента штамм на основании анализа нуклеотидных последовательностей пяти генов (16S rRNA, *gltA*, *ompA*, *ompB*, *sca4*) идентифицирован как относящийся к *R. japonica* [294]. Риккетсия, близкородственная *R. japonica*, изолирована из клещей *H. hystricis* в Таиланде [523].

*R. tamurae* была изолирована из *A. testudinarium* [339]. Последняя из внесенных в официальный перечень риккетсий, распространенных в Японии,

*R. asiatica* впервые была изолирована в 1993 г. из нимф *I. ovatus* [341] и описана как новый вид в 2006 г. [340]. Патогенность этой риккетсии для человека в настоящее время неизвестна.

### ЛИХОРАДКА, ВЫЗЫВАЕМАЯ *R. HELVETICA* («ANERUPTIVE FEVER»)

В Швейцарии из клещей *I. ricinus* выделена и идентифицирована *R. helvetica*. Этот вид риккетсий обнаружен также во Франции, в Швеции, Словении, Португалии, Италии, Испании, Польше и Марокко и в клещах *D. reticulatus* в Хорватии [261, 291, 311, 333, 495]. Несмотря на то, что *R. helvetica* не была изолирована от больных людей, ее роль в инфекционной патологии человека предполагалась на основании результатов серологических и генетических методов. ДНК *R. helvetica* была обнаружена в образцах органов и тканей пациентов с перимиеокардитом (летальный исход), неспецифической лихорадкой и саркоидозом [333, 336, 433, 434]. Недавно от больного с подострым менингитом изолирована риккетсия группы КПЛ, которая на основании исследования нуклеотидных последовательностей генов 16S, *ompB* и 17 kDa была идентифицирована как *R. helvetica* [432].

В России риккетсия, генетически тесно связанная с *R. helvetica*, выявлена в клещах *Ixodes persulcatus* в Омской области и у пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями после присасывания клещей в Пермском крае [138, 229]. *R. helvetica* была обнаружена в клещах *I. monospinosus* и *I. persulcatus* в Японии [335]. К настоящему времени можно констатировать возможность распространения *R. helvetica*-подобных вариантов риккетсий в Евразии в ареалах клещей комплекса «*Ixodes persulcatus* – *Ixodes ricinus*».

### РИККЕТСИОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ *R. AESCHLIMANNII*

Заболевание, проявляющееся лихорадкой до 39,5 °С, генерализованной макуло-папулезной сыпью и развитием струпа, связанное с *R. aeschlimannii*, описано у 36-летнего пациента, вернувшегося во Францию из туристической поездки в Марокко [461, 466]. Назначение доксицилина привело к abortивной форме инфекции и быстрому выздоровлению.

Впервые *R. aeschlimannii* была описана как новая риккетсия группы КПЛ, изолированная из клещей *H. m. marginatum* в Марокко в 1997 г. [260]. Генотипически подобные микроорганизмы выявлены в *H. m. rufipes* в Зимбабве и в *H. m. marginatum* в Португалии. Позднее *R. aeschlimannii* была обнаружена в других регионах Африканского континента, а также в ряде стран Южной Европы: Португалии, Хорватии, Испании Греции и на Корсике [260, 329, 421, 463].

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* генотипирована нами в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алма-Атинской области Казахстана, где в предыдущие десятилетия зарегистрированы случаи «клещевого риккетсиоза» [501]. В дальнейшем эта риккетсия была выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* [226].

**РИККЕТСИОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ *R. FELIS* (CAT FLEA RICKETTSOSIS)**

Относительно недавно установлено, что в США кошки (в том числе дикие) и специфический для них вид блох *Ctenocephalides felis* обеспечивают циркуляцию и сохранение нового вида риккетсий *R. felis*, вызывающего тифоподобное заболевание у людей [253]. По антигенной структуре он оказался близок к группе сыпного тифа, однако дальнейшее изучение его молекулярно-генетических характеристик показало его наибольшую близость к *R. akari* и *R. australis* [253, 269, 464]. Инфекция, вызываемая *R. felis*, проявляется у людей первичным аффектом на месте укуса блохой, лихорадкой, миалгией, сыпью, неврологическими нарушениями. Инфекция выявлена в Евразии, Америке, Африке.

В этой связи необходимо отметить регистрацию в предыдущие десятилетия в США и бывшем СССР вызываемых *R. akari* случаев заболевания людей везикулезным, или осповидным, риккетсиозом, экологически связанным преимущественно с гамазовыми клещами и их теплокровными хозяевами.

**СИНДРОМ TIBOLA (DEBONEL)**

Считавшаяся ранее непатогенной *R. slovaca* впервые выделена в 1969 г. в бывшей Чехословакии R.J. Brezina и др. [276] и отнесена к группе риккетсиозов клещевых пятнистых лихорадок [498]. В дальнейшем штаммы этого возбудителя обнаружены в Армении [526], Австрии [507], Германии [475], Венгрии [474]. В конце 1980-х годов были получены косвенные данные, свидетельствующие о вероятности циркуляции *R. slovaca* на Европейской части России, в Болгарии и Бельгии [476]. Недавно установлено распространение штаммов этого возбудителя во Франции, в Швейцарии, Крыму, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии [292, 438, 463, 499].

В последнее время *R. slovaca* рассматривается как агент лимфаденопатии от присасывания клеща – синдрома TIBOLA (от «tick-borne lymphadenopathy») [402], или DEBONEL (Dermacentor borne necrosis – lymphadenopathy). В 1997 г. описан первый случай инфекционного заболевания, вызванного *R. slovaca* [465]. В настоящее время в Европе подтверждены несколько случаев синдрома TIBOLA, связанных с *R. slovaca*, главным образом в Венгрии, во Франции и в Испании [287, 379, 396, 401].

Нами по результатам исследований с моноклональными антителами впервые установлено распространение близких по антигенной структуре к *R. slovaca* риккетсий в Азиатской части России [168, 489]. В 2001 г. *R. slovaca* была генотипирована в иксодовых клещах рода *D. marginatus* на двух административных территориях Европейской части России – в Воронежской области и Ставропольском крае [227]. В России единственный штамм *R. slovaca* выделен в Мокроусовском районе Курганской области (Зауралье) в 1969 г. д.м.н. М.С. Шайманом из клещей *D. marginatus* [231].

Три новых риккетсии, генетически тесно связанные с *R. massiliae* (*R. sp. RpA4*, *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*), впервые описанные Е.Б. Рыдкиной с

нашим участием [492], в Астраханской области (*R. sp. RpA4*) и в Республике Алтай (*R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*) были выявлены в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана [230, 500]. Недавно открытая риккетсия группы КПЛ – *R. raoultii* (генотипы *RpA4*, *DnS14*, *DnS28*) – широко распространена в Европе (Франция, Испания, Германия, Португалия, Венгрия, Польша), встречается также в Азии и Северной Африке [292, 438, 448, 495, 513]. Патогенность этих генотипов риккетсий для человека окончательно не установлена, однако в последние годы выяснено не только широкое распространение этих риккетсий в Европе, но и их вероятная роль в возникновении синдрома TIBOLA. В настоящее время роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента синдрома TIBOLA подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных [379, 448].

Девять штаммов этих генотипов риккетсий, описанных к настоящему времени как новый вид риккетсий группы КПЛ *Rickettsia raoultii* sp. nov. [425], депонированы нами во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

Инкубационный период заболевания около 7 дней. Клиническая картина не отличается от других клещевых риккетсиозов и включает классическую триаду: лихорадка, сыпь, региональный лимфаденит [440].

### ИЗРАИЛЬСКАЯ ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА

Возбудителем данного риккетсиоза является *R. conorii* subs. *israelensis*. Заболевание описано в конце 1940-х годов в Израиле и первоначально было ошибочно диагностировано как пятнистая лихорадка скалистых гор. Клиника во многом напоминает средиземноморскую клещевую лихорадку, за исключением редкого развития при ИПЛ первичного аффекта. Описано несколько летальных случаев этого риккетсиоза, особенно у детей и больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Инкубационный период составляет 7–8 дней. Клиническая картина включает лихорадку и развитие сыпи, которая начинается с конечностей и распространяется на все тело. У 13–33 % больных присутствуют симптомы интоксикации: артралгии, головная боль, тошнота, миалгии. Характерны незначительные изменения в месте укуса клеща в виде небольшой папулы, типичный первичный аффект с некрозом в центре встречаются редко (7 %). Гепатолиенальный синдром зафиксирован у 1/3 пациентов. Часто встречается асимптоматическая инфекция, подтверждаемая лишь эпидемиологическим анализом и сероконверсией [535].

### ЛИМФАДЕНИТ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РИККЕТСИОЗ

*R. sibirica mongolotimoniae* была изолирована из клещей *Hyalomma asiaticum* на территории Внутренней Монголии в 1991 г., а первое заболевание у человека описано в 1996 г. у 63-летнего пациента во Франции. У 22 % больных выявляется единичный или множественный первичный аффект, у 55 % – обнаруживается увеличение лимфатических узлов, у 44 % – лимфангит [440].

## НОВЫЕ РИККЕТСИОЗЫ

В последние годы в Средиземноморском бассейне описано несколько новых риккетсиальных генотипов, патогенность которых окончательно не выяснена. Во Франции, в Португалии, Греции и в Центрально-Африканской республике из клещей рода *Rhipicephalus* изолированы штаммы риккетсий группы КПЛ, идентифицированные как новый вид – *R. massiliae*. Этиологическая роль *R. massiliae* в развитии лихорадки с пурпурной сыпью и «tache noire» (в переводе с французского «черное пятно» – покрытая черной корочкой маленькая язвочка на месте присасывания клеща, аналог термина «первичный аффект» при клещевом риккетсиозе) предполагается в связи с детекцией этого микроорганизма в образцах из струпа больного молекулярными методами [345].

В 2006 г. новая риккетсия группы КПЛ была обнаружена в клещах *Haemaphysalis sulcata*, собранных с овец и коз в Хорватии. В то же время генетически идентичный микроорганизм был найден в аргасовых клещах *Carios capensis* в Джорджии (США). В 2010 г. эта риккетсия получила официальный статус нового вида – *R. hoogstraalii*. Данный вид имеет широкое географическое распространение: Хорватия, Испания, США. Хотя информация о его патогенности для позвоночных хозяев отсутствует, установлено, что *R. hoogstraalii* вызывает цитопатический эффект в культурах клеток Vero, CCE3, ISE6. Наиболее близким к *R. hoogstraalii* по филогенетическим критериям видом среди риккетсий группы КПЛ является *R. felis* [315].

Недавно описан новый вид риккетсий группы КПЛ *R. monacensis*, впервые изолированный в Германии из клещей *I. ricinus* [506], этот вид риккетсий выявлен также в клещах в Венгрии и Испании. В Северной Испании *R. monacensis* идентифицирована как причина возникновения острого риккетсиоза, передаваемого клещами. Этиологическая роль этой новой риккетсии установлена посредством выделения культуры и детекции микроорганизма в образцах крови пациентов.

Еще одна риккетсия группы КПЛ – *R. parkeri* – распространена как в Северной, так и в Южной Америке. В Южной Америке *R. parkeri* была обнаружена в Уругвае, Бразилии и Аргентине в клещах *A. triste* [431, 443, 504], в США – почти исключительно в клещах *A. maculatum* [444, 520]. Недавно установлена этиологическая роль *R. parkeri* в развитии у человека риккетсиоза, клинически отличающегося от лихорадки Скалистых гор. Описаны несколько подтвержденных (с изоляцией возбудителя в культуре клеток) и несколько предполагаемых (выявление сероконверсии и идентификация ДНК в клинических образцах) случаев инфекции, связываемых с *R. parkeri* [302, 445, 447, 557].

Роль *R. canadensis*, широко распространенной в Северной Америке в клещах *H. leporispalustris*, в патологии человека окончательно не установлена. Однако на основании серологических тестов предполагается, что эта риккетсия может являться этиологическим агентом острых церебральных васкулитов [272, 556].



К *R. canadensis* наиболее близка впервые описанная как кандидат в новый вид *R. tarasevichiae*, отнесенная нами к группе предшественников. В России выявлена высокая инфицированность клещей *I. persulcatus* этим микроорганизмом [502]. На культурах клеток Vero изолировано 14 штаммов, 8 из них депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

### ЛИХОРАДКА ЦУЦГАМУШИ

*Orientia* – отдельный род семейства Rickettsiaceae, который по ранее существовавшей таксономии входил в род *Rickettsia* на правах (серо)группы. Однако в последние годы установлено, что ориенции имеют ряд отличий от представителей рода *Rickettsia*. Эти плеоморфные грамотрицательные микроорганизмы имеют форму коротких палочек, часто – диплобацилл. Для них характерно околядерное расположение в цитоплазме эукариотических клеток. В связи с малой устойчивостью они отдают фуксин при принятых в риккетсиологии методах окраски (Здродовского, Маккиавелло, Романовского – Гимзы). В мазках, окрашенных по методу Романовского–Гимза, ориенции приобретают грубую темно-пурпурную окраску, плохо отличимую от цвета окружающих тканей. Наиболее пригоден для световой микроскопии метод Гименеса, при котором ориенции окрашиваются в темно-розовый цвет и дифференцируются малахитово-зеленым цветом от окружающих тканей.

Наружная мембрана *Orientia tsutsugamushi* толще внутренней, что отличает их от риккетсий. У ориенций отсутствует липополисахарид и пептидогликан и их основные компоненты, такие как муреиновые кислоты, глюкозамин, жирные кислоты, 2-кето-3-деоксиоктоновая кислота. Отсутствие пептидогликана объясняет нестойкость и низкую механическую резистентность ориенций, а также их очень высокую устойчивость к пенициллину.

Отмечены выраженная генетическая и антигенная гетерогенность возбудителя, наличие как минимум трех основных типов: Gilliam, Karp, Kato. Кроме них выявлены антигенные типы Shimokoshi, Kawasaki, Kuroki. Антигенная гетерогенность в наибольшей степени связана с вариабельностью доминантного поверхностного белка 56 КД. Считается, что штаммы антигенных типов ориенций по антигенной структуре отличаются больше, чем *R. prowazekii* от *R. typhi*. Ориенции имеют видоспецифический и не менее трех типоспецифических антигенов. Протективный иммунитет формируется преимущественно к типоспецифическому антигену, иммунитет нестойкий и непродолжительный, вследствие чего могут быть повторные заболевания. Ориенции не имеют антигенных связей с риккетсиями групп СТ и КПЛ. Имеются общие антигенные детерминанты с *Proteus mirabilis* ОХК, выявляемые в реакции Вейля–Феликса. Специфическая серодиагностика затруднительна из-за сложной антигенной структуры и необходимости использования антигенов из всех основных антигенных типов возбудителя.



Применяют РСК, РНИФ и ИФА с определением титров антител в динамике инфекционного процесса с использованием антигенов, приготовленных из различных типов возбудителя. Протеиновый профиль, выявляемый SDS – PAGE (солевым додецил-сульфатным полиакриламидным гелевым электрофорезом), существенно отличается от видов рода *Rickettsia*. Основной белок 56 КД находится на клеточной поверхности, остальные белки (60, 46, 43, 39, 28 и 25 КД) мажорные, три из них – 25, 28 и 56 КД – являются термолабильными.

Анализ оснований ДНК выявил молекулярный процент Г + Ц у ориенций в диапазоне 28,1–30,5 %, что эквивалентно риккетсиям группы СТ (29,0–30,3 %), несколько меньше, чем у риккетсий группы КПЛ (32,3–33,3 %), и существенно отличается от представителей *Bartonella* (38,5–39 %) и *Coxiella burnetii* (43,0 %). По данным пульс-гелевого электрофореза, размер генома ДНК риккетсий групп СТ и КПЛ составляет около 1200 Kbp, ориенции имеют циркулярную хромосому размерами от 2400 до 2700 Kbp, т.е. в 2 раза большую, чем у представителей рода *Rickettsia*. Это находит свое отражение и в несколько большей длине ориенций, что обуславливает их двукратный объем в сравнении с риккетсиями.

Возбудитель *Orientia tsutsugamushi* передается человеку в результате присасывания личинок краснотелковых клещей (Trombididae) и вызывает лихорадку цуцугамуши (другие названия: тропический тиф, тиф джунглей, кустарниковый тиф) – острую инфекцию, характеризующуюся наличием лихорадки, первичного аффекта, регионарного лимфаденита, лимфоаденопатии и макуло-папулезной сыпи. Лихорадка цуцугамуши – природно-очаговая инфекция, распространенная преимущественно в экваториальном, субэкваториальном и субтропическом климатических поясах с высокой влажностью. Заболевание эндемично для стран Юго-Восточной Азии и юго-восточной части Тихого океана. Меньшая часть ареала, охватывающая территорию Японии и Корейского полуострова, лежит в умеренном климатическом поясе. В России малоактивные очаги находятся на юге Приморского края, на Сахалине и примыкающих к Японии островах.

Естественные хранители возбудителя – краснотелковые клещи родов *Leptotrombidium* (*L. akamushi*, *L. deliense*, *L. pallidum*, *L. scuttellaris*) и *Neotrombicula*, которые лишь на личиночной стадии являются кровососущими и нападают на людей.

При постановке диагноза учитывают очаговость, эпидемиологический анамнез, наличие таких клинических проявлений, как первичный аффект, регионарный лимфаденит или лимфоаденопатия, обильная розеолезно-папулезная сыпь, брадикардия, гипотония, и результаты серологических исследований. В случае необходимости проводят выделение возбудителя в биопробах из крови больных или личинок краснотелковых клещей. Для культивирования используют белых мышей, куриные эмбрионы, культуры клеток (лимфобласты, фибробласты, эпителиальные клетки почек). Летальность варьирует от 1 до 30 % и более в разных географических районах.

Для лечения лихорадки цуцугамуши наиболее приемлемы антибиотики тетрациклинового ряда.

### АНАПЛАЗМОЗЫ И ЭРЛИХИОЗЫ

**Этиология.** Семейство Anaplasmataceae включает четыре рода – *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*. Анаплазмы являются облигатными внутриклеточными альфа-протеобактериями, размножающимися в специализированных вакуолях эукариотических клеток и имеющими общие морфологические, экологические, эпидемиологические и клинические характеристики. Семейство Anaplasmataceae порядка Rickettsiales объединяет более 20 видов, среди которых в патологии человека основное значение имеют *Anaplasma phagocytophilum* – возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и *Ehrlichia chaffeensis* – возбудитель моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ).

До относительно недавнего времени анаплазмы были известны как возбудители заболеваний животных на ряде континентов, а проблема анаплазмозов интересовала только ветеринарных работников. В 1910 г. Тейлер (Theiler) описал *Anaplasma marginale* – клещевой патоген крупного рогатого скота, поражающий бычьи эритроциты, возбудитель экономически важного, широко распространенного в мире зооноза – анаплазмоза крупного рогатого скота, проявляющегося в различной выраженности гемолитической болезни. Далее представителями ветеринарной медицины были описаны *Cowdria ruminantium* – возбудитель сердечной водянки крупного рогатого скота [301], *Ehrlichia canis* [313], *E. phagocytophila* [352].

Совершенствование молекулярных методических подходов способствовало дальнейшему прогрессу в изучении представителей Anaplasmataceae. *E. sennetsu* – этиологический агент первого известного эрлихиоза человека – был сначала описан как представитель рода *Rickettsia* [427]. Заболевание эндемично для южных островов Японии, связано с употреблением сырой рыбы и по клинике напоминает инфекционный мононуклеоз, известно с 80-х годов XIX в.

Открытие новых анаплазмозов и эрлихиозов человека предшествовало также описанию в 1950 г. *Neorickettsia helminthoeca*, в 1964 г. *N. elokominica*, в 1969 г. *E. equi*, в 1971 г. *E. ewingii*, в 1978 г. *E. platys*, в 1984 г. *E. risticii* [479]. Существенному развитию исследований по эрлихиям способствовала крупная эпизоотия эрлихиоза собак, вызванная *Ehrlichia canis*, приведшая к гибели нескольких сотен служебных животных в американских войсках во Вьетнаме в 1968–1970 гг. [482]. При изучении этого вида эрлихий были выявлены его фенотипические связи с возбудителем лихорадки сеннетсу – *R. sennetsu*, что привело в 1984 г. к пересмотру таксономического положения этой «риккетсии» и включению ее в род *Ehrlichia* под видовым названием *E. sennetsu* [483], в дальнейшем данный вид был включен в род *Neorickettsia* под названием *Neorickettsia sennetsu* comb. nov. [318].

Интерес к изучению эрлихий существенно возрос, когда в 1987 г. в США был описан первый случай моноцитарного эрлихиоза человека – МЭЧ (K. Maeda et al.) [413]. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991–1992 гг., его этиология уточнена в 1994 г. [258, 290]. Проведенные в последующие годы молекулярно-генетические и клинико-эпидемиологические исследования позволили установить высокую медицинскую и социальную значимость этой группы инфекций в Америке и более низкую (особенно МЭЧ) – в Евразии.

В последнее время благодаря внедрению методов генетического анализа пересмотрена филогенетическая позиция представителей трибы *Ehrlichieae*. Подверглась пересмотру структура родов *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*. Молекулярный филогенетический анализ 16S rRNA гена и оперона *groesl* показал наиболее тесные связи этих протеобактерий с родами *Rickettsia* и *Orientia* и возможность их распределения по четырем отличающимся кластерам (родам).

В род *Anaplasma* (с минимальным сходством между видами 96,1 %) включены *Anaplasma phagocytophilum* (объединены в один вид с бывшими видами *Ehrlichia equi* и агентом гранулоцитарного эрлихиоза человека (англ.: HGE) в связи с несущественностью генетических различий), *Anaplasma bovis*, *Anaplasma platys*. В род *Ehrlichia* (сходство не менее 97,7 %) включена *Ehrlichia (Cowdria) ruminantum*, в род *Neorickettsia* (сходство 94,9 %) – *Neorickettsia (Ehrlichia) risticii* и *Neorickettsia (Ehrlichia) sennetsu*. В соответствии с новой классификацией все члены триб *Ehrlichieae* и *Wolbachieae* трансформируются в состав семейства Анаплазматосеае, исключается деление семейства Риккеттсиосеае на трибы.

Альфа-протеобактерии, вызывающие анаплазмозы человека, оказались реклассифицированными в три рода – *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Neorickettsia* вместо одного рода *Ehrlichia* [317, 318].

Первый выявленный патоген человека среди представителей *Anaplasmataceae* – *N. sennetsu* – был определен в род *Neorickettsia*. *Neorickettsia sennetsu* инфицирует преимущественно моноциты и мононуклеарные фагоцитирующие клетки в организме человека и вызывает лихорадку сеннетсу – редко распознаваемую инфекцию, распространенную ограниченно (южные острова Японии) на Дальнем Востоке. Эпидемиологические данные и тесные генетические связи этого вида с *N. risticii* и *N. helminthoeca* косвенно свидетельствуют о том, что употребление инвазированной моллюсками рыбы может обуславливать заболевания.

Второй вид анаплазм человека – *Ehrlichia chaffeensis* – передается клещами, инфицирует преимущественно моноциты и мононуклеарные фагоциты у больных и является этиологическим агентом МЭЧ в Америке. Эта эрлихия и недавно описанная как патоген человека (третий вид) *E. ewingii* тесно связаны с патогеном собак *E. canis*, который также может инфицировать человека, однако без развития клинической картины заболевания. *E. chaffeensis* и *E. ewingii* оставлены в составе рода *Ehrlichia*. *E. ewingii* инфицирует главным

образом нейтрофилы и (как и *E. chaffeensis*) передается в Северной Америке клещами *Amblyomma americanum*.

Четвертая анаплазма, имеющая медицинское значение, – *Anaplasma phagocytophilum*, инфицирует преимущественно нейтрофилы и вызывает гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), связанный с иксодовыми клещами группы *Ixodes persulcatus*. Этот вид включен в отдельный от других анаплазм человека род, поскольку генетически тесно связан с *Anaplasma marginale* – паразитом эритроцитов крупного рогатого скота. Вследствие этого этиологический агент ГАЧ был реклассифицирован и помещен в соседний род *Anaplasma* семейства Anaplasmataceae под названием *Anaplasma phagocytophilum*. Ниже приводим рабочую классификацию основных видов семейства Anaplasmataceae (табл. 15).

Таблица 15

Классификация основных родов и видов семейства Anaplasmataceae

| Род                  | Вид  |
|----------------------|--|
| <i>Ehrlichia</i>     | <i>E. muris</i><br><i>E. chaffeensis</i><br><i>E. ewingii</i><br><i>E. canis</i><br><i>E. ruminantium</i><br><i>S. chotti variant*</i> |
| <i>Anaplasma</i>     | <i>A. marginale</i><br><i>A. platys</i><br><i>A. phagocytophilum</i><br><i>A. bovis</i><br><i>A. centrale</i><br><i>A. odocoilei</i>   |
| <i>Neorickettsia</i> | <i>N. helminthoeca</i><br><i>N. (Ehrlichia) sennetsu</i><br><i>N. (Ehrlichia) risticii</i>   |
| <i>Wolbachia</i>     | <i>W. pipientis</i>  |

Примечание. \* – в настоящее время описывают как «Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*».

**Морфология.** Анаплазмы являются облигатными внутриклеточными паразитами, поражающими клетки крови и эндотелия сосудов теплокровных. По спектру поражаемых клеток различают возбудителей МЭЧ (поражают преимущественно моноциты периферической крови) и ГАЧ (поражают главным образом гранулоциты, в основном нейтрофилы).

Анаплазмы – грамотрицательные кокко-бациллярные бактерии небольшого размера (в длину от 0,5 до 1,5 микрон). Морфологически эрлихии представляют плеоморфные кокковидные или овоидной формы микроорганизмы, приобретающие темно-голубой или пурпурный цвет при окраске по Романовскому. Их выявляют в специализированных вакуолях – фагосомах в цитоплазме инфицированных эукариотических клеток в виде компактных скоплений – морул, названных так за внешнее сходство с ягодами тутового дерева (рис. 59, 60). Чаще в вакуолях сосредоточено небольшое количество эрлихий, число содержащих эти микроорганизмы эндосом может достигать нескольких сотен на клетку.

Изучение ультраструктуры эрлихий показало их схожесть с риккетсиями и ориенциями (возбудителем лихорадки цуцугамуши). Наружная мембрана у них отстает от цитоплазматической мембраны и имеет волнообразный вид, внутренняя мембрана гладкая. Четко выделяются две различные морфологические формы эрлихий (аналогично хламидиям): большего размера *ретикулярные клетки* с равномерным распределением рибосом и филоментов ДНК (нуклеоида) и клетки меньшего размера с центральным расположением рибосом и филоментов нуклеоида и электронно-плотным центром (*dense-cored cells* – *клетки с плотной сердцевиной*). Ретикулярные клетки характеризуют стадию вегетативного развития, уплотненные эрлихии – стационарную стадию покоя. Выход эрлихий из клетки осуществляется путем разрыва мембраны эндосомы, а затем – клеточной стенки, возможен экзоцитоз (выдавливание) эрлихий или инфицированных вакуолей из клетки хозяина. Другие представители *Anaplasmataceae* имеют сходную морфологию.

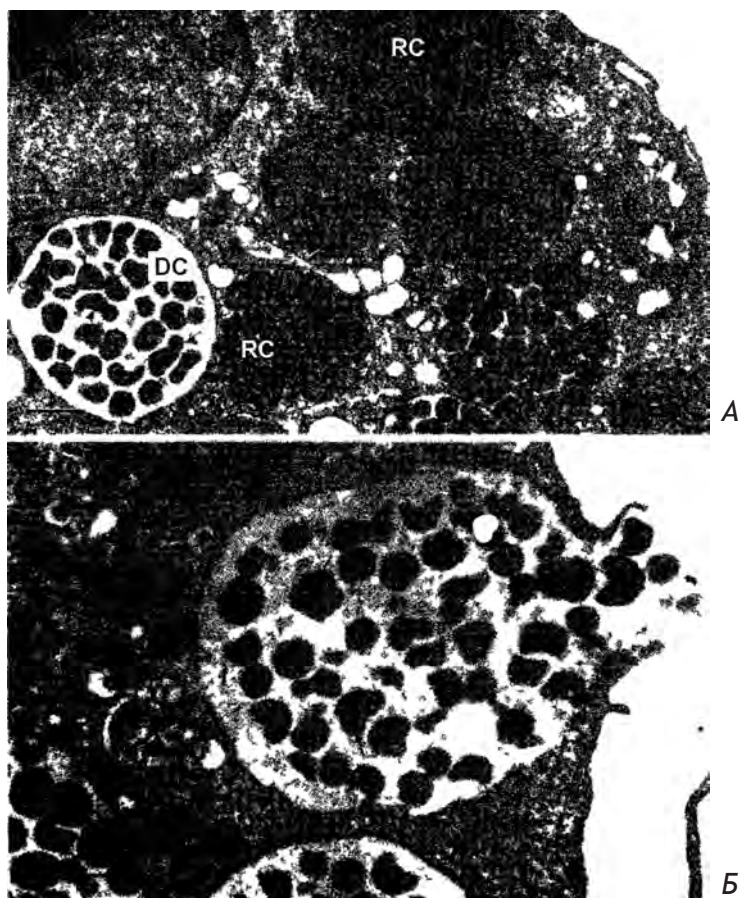


Рис. 59. *E. canis* в культуре клеток DH82.

А – морулы, содержащие ретикулярные клетки (RC) и плотные клетки (DC); Б – выход DC из морулы [460, 461].



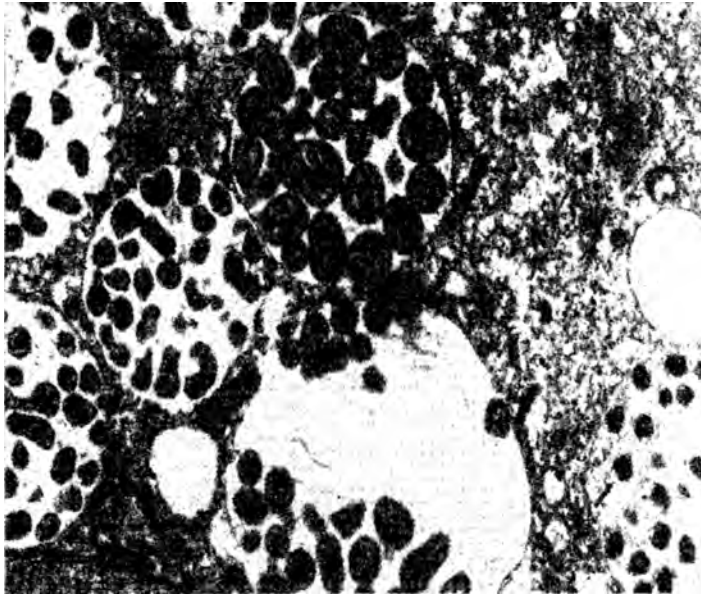


Рис. 60. *E. chaffeensis* в культуре клеток Vero. В морулах выявляются RC и DC [458, 459].

Лабораторное поддержание представителей семейства связано с культивированием на специальных линиях клеток – макрофагоподобных клетках гистиоцитомы собак (DH82) и лейкемии человека (линия HL60), в некоторых случаях на эпителиоидноподобных клетках (линии эндотелиальных клеток человека, клетки Vero, HeLa). Накопление анаплазм в них происходит медленно и незначительно, поэтому применяют длительно культивируемые линии с выдерживанием клеточных культур до месяца и более с периодической сменой поддерживающей питательной среды. Для размножения *N. sennetsu* можно использовать белых мышей, у которых наблюдается генерализованная инфекция с накоплением возбудителя в селезенке и макрофагах перитонеальной жидкости.

**Антигенные свойства.** На первом этапе изучения было установлено отсутствие общих антигенных детерминант анаплазм с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой групп, коксиилами Бернета и боррелиями Бургдорфера, однако в дальнейшем показана перекрестная реактивность белков теплового шока HSP60 у риккетсий и анаплазм. У представителей семейства *Anaplasmataceae* имеются общие антигенные детерминанты, обуславливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри видов (геногрупп), что позволило в свое время диагностировать МЭЧ с использованием антигена *E. canis*. Применение техники вестерн-иммуоблота дало возможность выявить семь главных белков – 120, 66, 58, 44, 29, 28 и 22 КД, наибольшим набором антигенов обладает *E. canis*. С использованием техники моноклональных антител и моноспецифических поликлональных антител продемонстрировано, что главные, иммунодоми-



нантные белки 120, 29, 28 и 22 КД, а также минорный 30 КД белок являются поверхностными протеинами, а белки 28 и 22 КД антигенно взаимосвязаны. ДНК клонирование показало, что белки 58 и 10 КД генетически гомологичны белкам теплового шока GroEL и GroES *Escherichia coli*. Белок 120 КД имеет регион идентичных 80 аминокислотных tandemных повторяющихся единиц, вероятно, определяющий адгезию эрлихий к клеткам хозяина.

Представители рода *Ehrlichia* и *Anaplasma marginale* имеют главный поверхностный антигенный комплекс от 24 до 31 КД, представители *Anaplasma phagocytophilum* – 44 КД, представители рода *Neorickettsia* – от 51 до 55 КД.

**Генетическая характеристика.** Степень гомологии рода *Rickettsia* с представителями Anaplasmataceae по данным определения нуклеотидных последовательностей 16S рДНК составляет около 83–84 %. Максимальное сходство между родами семейства Anaplasmataceae от 87,1 до 94,9 %. Геномный размер различных штаммов *Anaplasma marginale* отличается и составляет 1200–1280 Кбр, *Neorickettsia* (*N. risticii*, *N. sennetsu*) – от 860 до 880, *E. chaffeensis* – 1160 Кбр. Содержание Г + Ц составляет в ДНК *Anaplasma marginale* 56 молекулярных %. Взаимоотношения  $\alpha_1$  протеобактерий на основе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК показаны на рис. 49.

**Патогенез и патологическая анатомия.** В соответствии с гипотезой патогенеза, нейтрофилы приобретают инфекционный агент в месте присасывания клеща или после диссеминации в костный мозг или другие ткани. Инфицированные нейтрофилы активируются для секреции хемокинов, которые мобилизуют клетки иммунного воспаления, такие как лимфоциты и макрофаги. Эти клетки в дальнейшем продуцируют такие провоспалительные цитокины, как гамма-интерфероны, и усиливают воспалительный компонент реакции. Гамма-интерферон необходим для элиминации возбудителя и тесно ассоциирован с гистопатологическими проявлениями. Часто обнаруживаются небольшие агрегаты лимфоцитов и макрофагов, включающие апоптотические и гемофагоцитические клетки и другие проявления активации мононуклеарных фагоцитов.

У представителей описываемого семейства выявлены поверхностные белки, выполняющие функции адгезинов. Они взаимодействуют с лектинсодержащими CD15-ассоциированными (для возбудителя ГАЧ) рецепторами клеток хозяина. Доказано наличие факторов, препятствующих фагосомо-лизосомальному слиянию и обеспечивающих возможность внутрифагосомного цикла развития. *Anaplasma phagocytophila* обладает механизмом задержки спонтанного апоптоза нейтрофилов, что способствует их размножению данного вида в нейтрофилах.

На начальной стадии патогенез ГАЧ и МЭЧ обусловлен процессом внедрения возбудителя через кожу и реализуется с участием клеща-переносчика. Первичный аффект на месте внедрения при этих инфекциях и пятнистой лихорадке Скалистых гор, в отличие от других риккетсиозов группы КПЛ,

отсутствует. Возбудитель распространяется лимфогенно и далее гематогенно по всему организму. Заражение чувствительных клеток-мишеней происходит в три стадии: проникновение в клетку (инициация фагоцитоза), размножение в ограниченных мембраной цитоплазматических вакуолях (фагосомах), выход из клетки. Инфекционный процесс изучен преимущественно при моноцитарном эрлихиозе человека и сопровождается поражением макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов. Нередко возникают очаговые некрозы и полиорганные периваскулярные лимфоцито-гистиоцитарные инфильтраты преимущественно микроциркуляторного русла. В селезенке, печени, лимфатических узлах, костном мозге развиваются мегакариоцитоз и гемофагоцитоз с формированием миелоидной гипоплазии. При тяжелых формах поражений и нарушениях проницаемости сосудов развивается геморрагический синдром с кровоизлияниями внутренних органов, желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими высыпаниями на кожных покровах. Морфологические изменения в сосудистой системе, костном мозге и внутренних органах сопровождаются лейкопенией и тромбоцитопенией, повышением уровня печеночных трансаминаз.

Патогенез и патологическая анатомия гранулоцитарного анаплазмоза человека менее изучены. Нейтрофилы приобретают инфекционный агент в месте присасывания клеща либо после диссеминации в костный мозг или другие ткани. Инфицированные нейтрофилы активируются для секреции хемокинов, которые мобилизуют клетки иммунного воспаления, такие как лимфоциты и макрофаги. Эти клетки в дальнейшем продуцируют гамма-интерфероны и усиливают воспалительный компонент реакции. Гамма-интерфероны необходимы для элиминации возбудителя и тесно ассоциированы с гистопатологическими проявлениями. Часто фиксируют небольшие агрегаты лимфоцитов и макрофагов, включающие апоптотические и гемофагоцитические клетки и другие проявления активации мононуклеарных фагоцитов. Лабораторные нарушения характеризуются тромбоцитопенией, лейкопенией, повышением уровней в крови печеночных аминотрансфераз.

**Клиническая картина.** Большинство случаев МЭЧ обнаруживают у больных с тяжелыми формами клинических проявлений и формами средней тяжести. У части пациентов наблюдают угрожающие жизни формы заболевания, близкие по клиническому проявлению к синдрому токсического шока. Летальные исходы составляют от 2 до 7 %. МЭЧ чаще (в сравнении с ГАЧ) проявляется менингоэнцефалитом, синдромом легочной недостаточности, острой почечной недостаточностью, сыпью.

Анализ случаев МЭЧ в США, выявленных в 1985–1990 гг., позволил определить основные клинико-лабораторные особенности этой инфекции. Средняя длительность заболевания 23 дня. Жалобы и симптомы этой системной инфекции не носят специфического характера, поэтому нельзя диагностировать ее чисто клинически. Лихорадка выявлена у 97 % больных, головные

боли – у 81 %, мышечные боли – у 68 %, анорексия – у 66 %, тошнота – у 48 %, рвота – у 37 %, сыпь (макуло-папулезная или петехиальная) – у 6 % в начале заболевания, в 25 % в течение первой недели и у 36 % в целом, фарингит и кашель – у 26 %, лимфаденопатия и диарея – у 25 %, боли в животе – у 22 %. Наиболее тяжелые осложнения: дыхательная и почечная недостаточность, гипотензия, коагулопатия, геморрагические проявления, неврологические нарушения. Среди рентгенографически обследованных больных МЭЧ почти у половины выявлены инфильтраты в легких. Использование клинико-лабораторных тестов позволило зарегистрировать лейкопению (60 %), тромбоцитопению (68 %), анемию, повышение печеночных трансаминаз (86 %). Количество белых кровяных телец в типичных случаях уменьшалось с 3-го дня заболевания с наибольшим снижением количества лимфоцитов и меньшим – нейтрофилов. Тяжелые печеночные нарушения выявлены лишь в отдельных случаях. Нарушения центральной нервной системы задокументированы в виде светобоязни, ступора, галлюцинаций, судорог, коматозного состояния. Отмечали плеоцитоз, чаще с преобладанием лимфоцитов (хотя у 23 % отмечено преобладание полиморфноядерных лейкоцитов), и возрастание белка в спинномозговой жидкости. Присутствие *Ehrlichia chaffeensis* в ликворе доказано с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноцитологическими методами. Обнаружена периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, часть клеток содержала эрлихии, указанная картина отмечена как в головном мозге, так и в мягких мозговых оболочках. Наиболее частыми клиническими находками у больных с цереброспинальными циркуляторными нарушениями являлись ухудшение умственной деятельности, неустойчивая походка, атаксия, гиперрефлексия, клонус, черепно-мозговой паралич, спутанное сознание, менингизм. У больных МЭЧ выявлены также миокардиальные нарушения. Заболевание по ряду проявлений напоминало лихорадку Скалистых гор (при обеих инфекциях отсутствует первичный аффект на месте присасывания клеща) за исключением сыпи, которая при МЭЧ встречается реже, имеет транзиторный характер, развивается позже и редко носит петехиальный характер. По результатам наблюдений за больными в Пермской области [38] клиническая картина МЭЧ характеризовалась полиморфизмом. Опорными признаками для ранней диагностики эрлихиозов являются развитие общеинфекционного синдрома в сочетании с острым безжелтушным гепатитом, поражением центральной нервной системы (легко текущий энцефалит, серозный менингит) и изменениями в периферической крови в виде тромбоцитопении, лейкопении, относительной лимфопении, сдвига лейкоцитарной формулы влево, увеличения СОЭ. Клиническая картина МЭЧ в Приуралье схожа с описываемой картиной инфекции, вызываемой в США *E. chaffeensis*, однако отличается более легким течением с развитием умеренно выраженных резидуальных явлений. В структуре заболевших преобладают лица в возрасте

старше 40 лет. Пик заболеваний приходился на конец июня – начало июля. Продолжительность инкубационного периода составляет в среднем 13,3 дня (1–29 дней). Лихорадка выявлена у 100 % больных, в том числе острое начало с внезапным подъемом температуры до высоких цифр – у 82,6 % пациентов. Температурная реакция имела фебрильный характер и достигала 38–40 °С у 62 больных (89,8 %), с умеренно выраженным ознобом – у 48 (69,5 %). Как частые проявления общеинфекционного синдрома регистрировали слабость, недомогание (85,5 %) и головную боль (92,7 %). У 28 пациентов (40,6 %) интенсивные головные боли сопровождалась тошнотой и рвотой. У 27 человек (39,1 %) в разгар заболевания выявляли менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), у 21 пациента (30,4 %) изменения в спинномозговой жидкости отсутствовали. Поражения кожных покровов в виде обильной пятнисто-папулезной сыпи с локализацией на коже туловища, голенях и бедрах наблюдались только у 2,9 % обследованных. Сыпь появлялась на третий день заболевания и исчезала к концу первой недели без шелушения и пигментации. Увеличение ближайших к месту присасывания клеща лимфоузлов до 0,7–1,5 см в диаметре выявлено в 18,8 %. У большинства больных (84,1 %) имелись гиперемия лица, инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия слизистых оболочек ротоглотки. Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, заложенность носа, сухой малопродуктивный кашель) отмечены в 42 % случаев. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (53,6 %) проявлялись миалгиями (чаще в икроножных мышцах – 20,2 %), артралгиями в крупных суставах (34,8 %) и выраженными болями в мышцах спины (10,1 %). Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс зафиксировано примерно у половины больных. Пациенты жаловались на боли в сердце, сердцебиение, кратковременное повышение артериального давления. У 34,8 % отмечена относительная брадикардия, у 26,1 % – приглушение сердечных тонов. Электрокардиографические изменения зарегистрированы у 27,5 % пациентов и включали нарушения проводимости миокарда и процессов реполяризации в передне-перегородочной области, диффузные изменения в миокарде левого желудочка (от незначительных до выраженных). Эти изменения в основном были непродолжительными и исчезали к моменту выписки из стационара. Изменения печени выявлены у 63,8 % больных. Обычно наблюдали ее небольшое увеличение и умеренное повышение активности АЛТ. Поражение нервной системы у 39,1 % проявлялось развитием общемозговой симптоматики. В разгар заболевания отмечали лейкопению (69,6 %), палочкоядерный сдвиг (62,3 %), увеличение СОЭ (63,8 %), относительную и абсолютную лимфоцитопению (56,5 %), тромбоцитопению (52,2 %), абсолютную моноцитопению (24,6 %). Для лечения оказался эффективным доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 10–21 дня. У реконвалесцентов в 75,7 % случаев имелись остаточные явления в виде астенического синдрома, реже

– увеличения печени, изменений в гемограмме, повышения артериального давления, проходящие в течение нескольких месяцев.

Клиническая картина гранулоцитарного анаплазмоза менее специфична, чем МЭЧ. Обычные проявления ГАЧ: лихорадка неясной этиологии, головные и мышечные боли, недомогание – комплекс, который напоминает синдром острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Другие проявления наблюдаются менее чем у половины больных – тошнота, рвота, боли в брюшной области, анорексия, диарея, боли в суставах, кашель. Сыпь обнаруживают не более чем у 10 % больных ГАЧ. С помощью лабораторных методов чаще фиксируют тромбоцитопению (92 %), повышение уровня аспартатамино-трансферазы (91 %) и сывороточного креатинина (70 %), достаточно часто – анемию, лейко- и лимфопению.

Тяжесть и формы клинического проявления в различных частях зооареала существенно отличаются. В Словении клиническая картина ГАЧ значительно мягче, чем в США (Висконсин и Миннесота) и в Швеции, где нередко наблюдают такие тяжелые проявления, как септический синдром, синдром токсического шока, синдром острого нарушения дыхания, миокардит, неврологические нарушения (димиелинизирующие полиневриты). При гранулоцитарном анаплазмозе человека менингиты и менингоэнцефалиты встречаются значительно реже, чем при МЭЧ.

У многих больных ГАЧ лихорадка и другие клинические проявления быстро проходят при лечении тетрациклинами, в нелеченных случаях длительность заболевания может достигать 2 мес. Для ГАЧ не характерны рецидивы и персистентная инфекция. Более тяжелое клиническое течение связано с пожилым возрастом, диабетом, коллагенозами, иммуносупрессивной терапией, несвоевременной диагностикой или отсутствием лечения. Летальные исходы составляют от 0,5 до 1 %, причем большинство смертельных исходов является результатом оппортунистических инфекций и инвазий, включающих диссеминированный кандидоз, легочный аспергиллез, некротизирующий герпетический фарингит, криптококкоз.

Поскольку ГАЧ – потенциально серьезная или даже летальная инфекция, его ранняя диагностика и лечение имеют жизненные показания. Эмпирическая антибиотикотерапия до лабораторного подтверждения возможна, если нет возможностей экспресс-диагностики. У больных из эндемичных по ГАЧ территорий с проявлениями неясной лихорадки, недомоганиями, в случаях напоздания или присасывания клещей, с тромбоцитопенией и (или) лейкопенией, повышенным уровнем сывороточных аланин- и аспартаттрансаминаз можно подозревать наличие данной инфекции. Тонкие мазки периферической крови необходимо исследовать на наличие внутри нейтрофилов скоплений небольших бактерий (морулы), выявление которых позволяет осуществить раннюю индикацию ГАЧ максимально у 62 % больных из Северной Америки на первой неделе заболевания. У пациентов



из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных случаев оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *E. phagocytophila* в крови во время острой фазы до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Также можно использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такими возможностями обладают не все лаборатории, а получение результатов может затягиваться на несколько недель.

**Лабораторная диагностика.** Могут быть исследованы тонкие мазки периферической крови на наличие скоплений небольших бактерий (морулы) внутри нейтрофилов. Выявление морул позволило осуществить раннюю индикацию ГАЧ максимально у 62 % больных из Северной Америки на первой неделе заболевания. В Европе частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет обнаружить *E. phagocytophilum* в крови в острой фазе до применения антибиотиков максимально у 67 %. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такие возможности есть не у всех лабораторий, а получение результатов в этом случае может затягиваться на несколько недель.

В настоящее время серологическая диагностика – это наиболее распространенный подход для подтверждения диагнозов ГАЧ и МЭЧ. Применяются реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг, основанный на рекомбинантных белках (ИФА/иммуноблоттинг). В целом эти методы высоко чувствительны и достаточно специфичны. Уже на первом этапе изучения было установлено отсутствие у анаплазм и эрлихий общих антигенных детерминант с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой групп, коксиилами Бернета и боррелиями Бургдорфера, что имеет существенное практическое значение в условиях наличия сочетанных природных очагов и общих переносчиков. Сероконверсия – лучший метод подтверждения на 1-й (25 % больных) и 2-й (75 %) неделях заболевания.

Однако определенные проблемы могут быть при диагностике больных с другими эрлихиозами (прежде всего – дифференциация ГАЧ/МЭЧ), у лиц с аутоиммунными заболеваниями, у пациентов с активной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. У представителей семейства Anaplasmataceae имеются общие антигенные детерминанты, обуславливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри видов (геногрупп), что позволило в свое время диагностировать МЭЧ с использованием антигена *E. canis*.

По данным M.D. Ravun с соавт. [473], две из четырех сывороток больных пятнистой лихорадкой Скалистых гор (ПЛСГ) перекрестно реагировали в РНИФ с антигеном, полученным из инфицированной штаммом ГАЧ культуры клеток HL-60. С учетом значительного клинического сходства ПЛСГ и ГАЧ перекрестная реактивность в РНИФ может создавать определенные проблемы в верификации диагнозов этих инфекций, часто имеющих сопряженные очаги.

Для лабораторной диагностики ГАЧ и МЭЧ в России используют тест-системы ИФА, разработанные НПФ «Омникс» (Санкт-Петербург). Исследуют



парные сыворотки, взятые в динамике инфекционного процесса. Для выявления ДНК возбудителя в иксодовых клещах и пробах крови от больных применяют двухраундную ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием амплифицированных фрагментов ДНК.

**Профилактика.** Профилактика ГАЧ и МЭЧ включает традиционные противоклещевые мероприятия в очагах, специфической профилактики не разработано. При выявлении инфицированности анаплазмами снятых с людей переносчиков может осуществляться превентивная терапия анаплазмозов.

### **МОНОЦИТАРНЫЙ ЭРЛИХИОЗ ЧЕЛОВЕКА (МЭЧ)**

До недавнего времени анаплазмы были известны как возбудители заболеваний животных. Ситуация стала меняться, когда в США был описан случай моноцитарного эрлихиоза человека [413]. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991 г., его этиология уточнена в 1994 г. [258, 290, 479].

Первый случай МЭЧ зафиксирован гематологом К. Maeda в госпитале в Детройте в 1986 г. у пожилого мужчины с лихорадкой неясной этиологии, возникшей после присасывания клеща в штате Арканзас. У больного были отмечены лихорадка, головные и мышечные боли, азотемия, гипоксемия, тромбоцитопения и цитоплазматические включения в лейкоцитах, оцененные в дальнейшем специалистами Центра по контролю заболеваемости (CDC) в Атланте как *Ehrlichia* sp. Серологическое обследование с антигеном *E. canis* подтвердило эрлихиозную этиологию заболевания. Больной длительно находился в стационаре в связи с развитием почечной недостаточности и проведением гемодиализа, желудочными и кишечными кровотечениями, развитием патологии центральной нервной системы, системного кандидоза.

**Эпидемиология.** В течение нескольких лет с помощью серологических тестов с антигеном *E. canis* в ряде штатов было выявлено много больных моноцитарным эрлихиозом среди лиц с предварительным диагнозом вызываемой *Rickettsia rickettsii* пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) или других риккетсиозов [324]. Не исключено, что отмечаемый рядом американских авторов рост заболеваемости ПЛСГ в ряде штатов США в 1970–1980-е годы [279, 360] в какой-то мере был обусловлен регистрацией больных МЭЧ под диагнозом ПЛСГ в связи со схожестью их клинической картины и отсутствием до недавнего времени лабораторной диагностики МЭЧ. В Оклахоме (штате с наибольшей заболеваемостью ПЛСГ) серологически доказано такое же широкое распространение МЭЧ [359]. Активное выявление и серологическое обследование лихорадящих госпитализированных больных в юго-восточной части штата Джорджия показали шестикратное превышение заболеваний МЭЧ по сравнению с ПЛСГ [331]. У больных в анамнезе были указания на присасывание клещей, у них отмечали лихорадку, озноб, анорексию, снижение веса, потливость, головные и мышечные боли, тошноту, тромбоцитопению,

повышение уровня в сыворотке крови печеночных трансаминаз, несколько реже определяли артралгии, рвоту, диарею, боль в животе, кашель, сыпь и лейкопению. Тяжесть заболеваний варьировала от стертых до тяжелых (в том числе летальных) форм. В первый период изучения возбудителем МЭЧ считали *E. canis* – возбудителя эрлихиоза собак, поскольку сыворотки больных и реконвалесцентов реагировали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с антигеном этого возбудителя в диагностически значимых титрах. Этот возбудитель передается клещами *Rhipicephalus sanguineus* и широко распространен среди собак [479]. Разработка метода изоляции на длительно культивируемой линии клеток собачьей гистиоцитомы (DH82) позволила выделить штамм эрлихий от военнослужащего с лихорадкой неясного генеза в Fort Chaffee (штат Арканзас), который был в дальнейшем идентифицирован с помощью генетических методов. Оказалось, что он очень близок, но не идентичен (гомология 98,77 %) изолятам от собак [304]. В результате проведенных исследований возбудитель МЭЧ номинировали в качестве нового вида *Ehrlichia chaffeensis* [250]. Затем был описан еще один возбудитель эрлихиоза собак – *E. ewingii* [249].

Эколого-эпидемиологические закономерности МЭЧ изучены не в полном объеме, что определяется недостаточным уровнем лабораторной диагностики и небольшим количеством лабораторий, ее осуществляющих. Наиболее исследовано распространение МЭЧ в США, где эта инфекция выявлена в большинстве штатов, включая Аляску и Гавайские острова, самый высокий уровень заболеваемости отмечен в юго-западных и центрально-южных штатах, особенно в штате Арканзас [291]. *Ehrlichia chaffeensis* была изолирована или идентифицирована в ПЦР от пациентов с МЭЧ, оленей, собак и клещей только в США. Серологически верифицированные случаи МЭЧ были выявлены в 47 штатах США, в Мексике, Западной Европе, Израиле и в Африке. Антитела к *Ehrlichia chaffeensis* выявлены у людей в Юго-Восточной Азии, Африке и в России. Существование и распространение возбудителя МЭЧ, равно как его эпидемиологические особенности, связаны с наличием природных очагов, в поддержании которых наибольшее значение имеют специфические виды клещей-переносчиков и их теплокровных хозяев-прокормителей.

Основным видом клещей-переносчиков является *Amblyomma americanum* (the lone star tick). Меньшее значение имеет *Dermacentor variabilis* (the American dog tick). Иксодовые клещи этих видов широко распространены в США, основные прокормители взрослых особей (имаго) – белохвостые олени и собаки. Эти виды теплокровных хозяев в экспериментальных условиях высоко чувствительны к заражению *Ehrlichia chaffeensis*, с эрлихиемией на протяжении нескольких недель. Голодные нимфы и имаго *Amblyomma americanum*, полученные из личинок, нимф и имаго, накормленных на белохвостых оленях, зараженных *Ehrlichia chaffeensis*, через три месяца передавали возбудитель оленям, однако не передавали собакам [327].

Эрлихии попадают в организм человека со слюной инфицированного клеща. Инкубационный период составляет чаще от 8 до 15 дней. Активизация клещей в теплое время года определяет сезонность случаев инфекции (апрель – сентябрь с пиком в мае – июне). Отмечают связь инфицирования с проживанием в сельской местности, наличие в анамнезе контакта с клещами за 1–3 нед. до заболевания. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 4:1, средний возраст – 44–51 год. Наибольшее число случаев МЭЧ регистрируют в зонах распространения основного переносчика – *Amblyomma americanum*.

Единичные случаи моноцитарного эрлихиоза выявлены серологически в нескольких странах Европы (Португалия, Испания, Бельгия); наличие выраженных перекрестных серологических реакций между различными моноцитарными эрлихиями и отсутствие подтверждения случаев молекулярно-генетическими методами или изоляцией возбудителя не позволяют окончательно оценить их достоверность [278]. Вместе с тем вызываемый *E. canis* моноцитарный эрлихиоз диагностирован среди собак в различных странах Европы – Франция, Испания, Португалия, Италия и Германия. Не до конца понятно значение в патологии человека выявленного в очагах гранулоцитарного анаплазмоза и недавно описанного под названием «Schotti variant» нового вида микроорганизмов семейства Anaplasmataceae, наиболее генетически близкого с *E. (Cowdria) ruminantium* [496]. Этот вариант (вид) эрлихий обнаружен в ряде стран Европы в клещах *I. ricinus* и преобладает над *A. phagocytophilum*. Недавнее выявление *E. muris* в клещах *Ixodes persulcatus* в России может возобновить интерес к изучению МЭЧ в Европе.

В 1999 г. впервые серологически подтверждено заболевание МЭЧ в России у четырех больных в Перми после присасывания клещей [472]. В клещах *Ixodes persulcatus*, собранных с растительности на территории Пермской области, авторами был генотипирован микроорганизм из рода *Ehrlichia* – *Ehrlichia muris*. Этот вид эрлихий впервые выявлен от южно-азиатских полевков в Японии [390, 555] и не был известен как патоген человека. Эрлихии этого вида и до настоящего времени не изолированы и не генотипированы от больных МЭЧ.

Клиническая картина МЭЧ в России охарактеризована преимущественно по результатам наблюдений за больными в Пермской области [38].

*E. muris* выявлена в таежных клещах на Северо-Западе России [246]. К настоящему времени установлено широкое распространение *E. muris* на ряде территорий Азиатской части России в зоне распространения основного переносчика этого вида моноцитарных эрлихий – таежного клеща *Ixodes persulcatus* [228, 231]. ДНК *E. muris* была выявлена у 10 из 317 (3,1 %) исследованных клещей *I. persulcatus*. *E. muris* была обнаружена в клещах этого вида, собранных на территории Тюменской (5,3 %), Омской (3,3 %) и Новосибирской (3,8 %) областей и Алтайского края (8,5 %). Мышиный патоген *E. muris* выявлен также в иксодовых клещах *Haemaphysalis flava* [388], *I. ricinus* [512], *I. granulatus* [524].

Можно считать достаточно вероятным распространение *E. muris* в пределах всего ареала этого клеща, в том числе в России – в пределах всего лесного пояса от западных до восточных границ. Вместе с тем сохраняет актуальность не только изучение распространения моноцитарных эрлий и их видовой принадлежности, но и выделение *E. muris* от больных МЭЧ (т.е. подтверждение их этиологической роли) и от иксодовых клещей.

Анаплазмы кандидата в новый вид «*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*» первоначально обнаружены в клещах *Ixodes ovatus* и в грызунах в Японии и образуют отдельный филогенетический кластер в семействе Anaplasmataceae [389]. К этому кластеру относятся анаплазмы, ранее выявленные в клещах *I. persulcatus*, *I. ricinus* и крысах *Rattus norvegicus* как *Ehrlichia*-like «Schotti variant» и *Ehrlichia* sp. «*Rattus strain*» [230, 446, 496]. В России «*Schotti variant*» эрлий впервые обнаружен в клещах *I. persulcatus* на территории Омской области [230]. Патогенность этой анаплазмы для человека окончательно не установлена.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Воротами инфекции служит кожа в месте укуса клеща. По лимфатическим путям эрлий проникают в кровь; размножение происходит в моноцитах. Стадии патогенеза подобны другим риккетсиозам: адгезия – интернализация возбудителя в клетку – размножение в эндосоме – формирование морулы – гибель клетки – выход из нее новых генераций эрлий [386]. Поражаются различные органы: кожа, печень, центральная нервная система, костный мозг. При тяжелом течении болезни особенно выражены полиорганная периваскулярная инфильтрация лимфогистиоцитами, нарушение проницаемости сосудов и геморрагии во внутренних органах. Установлено, что *Erlichia chaffeensis* способна проникать в спинномозговую жидкость и вызывать менингит [94]. Не исключается возможность длительного персистирования эрлий в организме человека и хроническое течение заболевания [344].

В процессе внутриклеточного размножения эрлий в кровеносное русло активно высвобождаются провоспалительные цитокины (альфа-фактор некроза опухоли, ИЛ-6, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), обуславливающие многие неспецифические проявления болезни [380]. Период реконвалесценции сопровождается ростом антител к поверхностному гликопротеину эрлий 120 КД, высоким уровнем гамма-интерферона. Гамма-интерферон активирует внутриклеточную гибель *Ehrlichia chaffeensis* [318].

Морфологически эрлийоз характеризуется гранулематозным воспалением. В пунктате костного мозга выявляют миелоидную гиперплазию и мегакариоцитоз, гранулемы. В печени обнаруживают очаги гистеолимофоцитарной инфильтрации, гиперплазию клеток Купфера с активным фагоцитозом, повреждение эпителия желчных протоков и капиллярный стаз. В летальных случаях на аутопсии регистрируют интерстициальную пневмонию, кровоизлияния в ткань легких, фокальные некрозы в печени,

селезенке, лимфатических узлах, периваскулярную лимфогистеоцитарную инфильтрацию, гемофагоцитоз [317].

После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет. Повторных заболеваний не наблюдается.

**Код по МКБ-10:** A79.8. Другие уточненные риккетсиозы.

**Клиническая классификация** ограничена разделением болезни по тяжести течения.

**Клиническая картина.** Первое описание клиники моноцитарного эрлихиоза человека было дано К. Maeda в 1987 г. в США. В сообщении описывался случай заболевания туриста из штата Мичиган, который в течение 1986 г. путешествовал по сельской местности штата Арканзас и неоднократно подвергался укусам клещей. По возвращении в Мичиган он был госпитализирован в тяжелом состоянии в инфекционное отделение. С диагнозом «пятнистая лихорадка Скалистых гор» пациент лечился в условиях стационара, где получал антибактериальную терапию левомецетином. Сомнение в диагнозе возникло в связи с отсутствием у больного сыпи на теле, прогрессированием тромбоцитопении и анемии. Антибиотик был заменен на тетрациклин, в результате чего пациент полностью поправился. Возбудитель, обнаруженный в организме пациента, относился к группе *Ehrlichia canis*, который в последующем был идентифицирован как *Ehrlichia chaffeensis* [413].

Инкубационный период длится от нескольких дней до 2 нед. (в среднем 6 дней).

Моноцитарный эрлихиоз человека протекает у разных людей по-разному: от субклинических форм до тяжелой молниеносной летальной инфекции [380].

Лихорадочный период составляет 2–3 нед., иногда затягивается до 6 нед. Характерно внезапное начало болезни. Большинство симптомов в начале заболевания неспецифичны: озноб, лихорадка, головная боль, миалгии, артралгии. У больных отмечается инъекция сосудов склер и конъюнктив. В последующем нарастает головная боль, возникают катаральные явления со стороны ротоглотки.

Через 2–3 дня к симптомам интоксикации присоединяются другие проявления болезни, свидетельствующие о ее переходе в стадию разгара. В период разгара обнаруживаются симптомы поражения многих органов и систем. Закономерны изменения со стороны пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, кожи, опорно-двигательного аппарата. При осмотре выявляются лихорадка и тахикардия. Иногда увеличиваются печень и селезенка. Со стороны нервной системы выявляются атаксия, светобоязнь, явления менингизма. В редких случаях возможны развитие менингита с соответствующей симптоматикой и ликворологической картиной серозного менингита, а также поражение лицевого нерва по центральному типу. Со стороны органов дыхания отмечается сухой кашель. Как следствие прогрессирующей анемии и тромбоцитопении у больных может наблюдаться петехи-



альная сыпь, более выраженная на конечностях. Сыпь появляется примерно у 10 % больных, как правило, в течение 1-й недели. У детей сыпь встречается гораздо чаще (до 50 % случаев) и может носить не только петехиальный, но и пятнисто-папулезный характер [94].

В основном заболевание протекает легко и заканчивается спонтанным выздоровлением даже без применения антибиотиков. Тяжелые случаи встречаются примерно у 15 % всех заболевших, летальность в этой группе больных от 2 до 5 %. Смерть пациентов обусловлена такими осложнениями, как менингоэнцефалит, острая почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, миокардит, желудочно-кишечное кровотечение, диссеминированная коагулопатия, сепсис. Тяжелые случаи чаще наблюдаются у пожилых людей, а также у лиц с иммунодефицитом [330].

Поскольку клещи одновременно могут переносить несколько патогенных микроорганизмов, вероятность развития трансмиссивных микст-инфекций достаточно высока. Вместе с тем в литературе имеется не так много документированных случаев микст-инфекций у человека. Это касается сочетания моноцитарного эрлихиоза человека и пятнистой лихорадки Скалистых гор в США, других эрлихозов, боррелиоза [386].

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** В течение 1-й нед. заболевания у больных наблюдаются тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, анемия, повышается активность печеночных трансаминаз. На 2-й нед. появляется относительный реактивный лимфоцитоз, при этом количество тромбоцитов продолжает снижаться и может достигать  $20-50 \times 10^9/\text{л}$ . Такое снижение тромбоцитов нередко сопровождается появлением петехиальной сыпи. При легком и субклиническом течении эрлихиоза лабораторные показатели не отличаются от нормы.

В связи с отсутствием патогномичных симптомов клиническая диагностика моноцитарного эрлихиоза человека затруднена. Даже в эндемичных регионах в первые дни госпитализации диагноз моноцитарного эрлихиоза человека подозревается лишь у 20 % больных [305], остальным ставятся такие клинические диагнозы, как острый аппендицит, гастроэнтерит, холангит, вирусный гепатит, менингит, пневмония, острый лейкоз, тромбоцитопеническая пурпура, васкулит, сепсис. Этот набор диагнозов определяет основной дифференциально-диагностический круг моноцитарного эрлихиоза человека.

**Лечение и прогноз.** Тетрациклины являются основной и практически единственной группой антибактериальных препаратов, эффективно действующих на *Ehrlichia chaffeensis* [305]. Их использование позволяет добиться значительного улучшения самочувствия пациента и нормализации температуры уже в течение первых двух суток терапии. Доксициклин назначается по 100 мг для взрослых и 1,5 мг/кг массы тела для детей 2 раза в день *per os* или внутривенно при тяжелом течении. Тетрациклин назначается по 25 мг/кг в сутки в 4 приема. Курс лечения обычно составляет 7–14 дней [386]. В отличие



от других риккетсиозов при моноцитарном эрлихиозе человека левомицетин не эффективен. Также пока нет убедительных данных об эффективности фторхинолонов [94, 344].

Патогенетическая терапия проводится дезинтоксикационными растворами, антигистаминными, жаропонижающими и противовоспалительными препаратами.

**Лабораторная диагностика и профилактика** описаны в разделе «Анаплазмозы и эрлихиозы».

### **ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА (ГАЧ)**

**История открытия.** Хотя об *Anaplasma phagocytophilum* еще с 1932 г. знали как о патогене животных, вызываемый этим микроорганизмом гранулоцитарный анаплазмоз человека не был известен до 1990-х годов. Впервые ГАЧ выявил в 1991 г. в штате Миннесота Д. Бэккен [258] как клинический синдром потенциально летального заболевания с лихорадкой у пациента с цитоплазматическими включениями в нейтрофилах. Бэккен предположил эрлихиозную этиологию заболевания. Дальнейшие исследования были проведены им совместно с сотрудниками лаборатории Дэвида Уолкера [550] в Гальвестоне (University of Texas Medical Branch) и лаборатории Стефена Дамлера [317, 318] в Мэрилендском университете (Балтимор). Серологическое обследование на антитела к возбудителю МЭЧ дало отрицательные результаты. От Д. Бэккена 18 июня 1992 г. (в последний день перед переездом С. Дамлера в Балтимор) поступила проба крови от 78-летнего больного. Культуру эрлихий выделить не удалось, результаты серологического обследования на *E. chaffeensis*, *E. canis*, *E. sennetsu* и *E. risticii* были отрицательными.

**Этиология.** Амплификация в ПЦР и последующее секвенирование гена 16S rRNA выявили наиболее тесные связи инфекционного агента с *E. phagocytophilum* (патоген овец, крупного рогатого скота и оленей), *E. equi* (патоген лошадей), тесные связи с патогеном собачьих (canids) *E. platys*, связи с *E. chaffeensis* оказались слабее, в наименьшей степени было отмечено родство с *E. sennetsu*. Выявление еще 12 аналогичных случаев заболеваний с наличием морул в нейтрофилах и подтвержденных с помощью ПЦР со специфическими праймерами свидетельствовало о существовании отдельного эрлихиоза человека с преимущественным поражением гранулоцитов, аналогичного гранулоцитарным анаплазмозам животных [550].

**Эпидемиология.** К 1997 г. было выявлено более 450 случаев ГАЧ в США, а также в Европе. В США инфекция распространена в основном на северо-востоке, Среднем Западе, в Северной Калифорнии. В Европе ГАЧ отмечается преимущественно на северо-западе и в Восточной Европе одновременно с распространением соответствующих инфекций у жвачных животных, собак и лошадей. Первые случаи ГАЧ в Европе установлены в Словении [452]. В Европе заражения ГАЧ относительно редки [264, 406, 542], хотя специфиче-

ские антитела у людей распространены достаточно широко [439]. Основным вектором возбудителя ГАЧ считают клещей группы *Ixodes ricinus* – *I. persulcatus*. *Anaplasma marginale* была выявлена в клещах *Boophilus microplus*, снятых с крупного рогатого скота в Тибете, гранулоцитарные анаплазмы идентифицированы с помощью ПЦР и секвенирования в северо-восточных районах Китая, эндемичных по иксодовым клещевым боррелиозам, в клещах *Ixodes persulcatus* [283, 554]. Заболевания ГАЧ встречаются не только в сельской местности, но и в пригородных зонах даже таких крупных городов, как Нью-Йорк. Хотя средние показатели заболеваемости в штатах Нью-Йорк и Коннектикут составляют от 3 до 16 на 100 тыс. населения, активное выявление больных в очагах в Коннектикуте и Северо-Западном Висконсине увеличило эти показатели до 51–58 на 100 тыс. населения. Реальная интенсивность контактов с возбудителем значительно выше, чем заболеваемость, поскольку частота серопозитивных результатов к возбудителю ГАЧ в Северо-Западном Висконсине превышает 15 %, среди подвергшихся нападению клещей в Швеции – 15–20%. От 75 до 85% больных ГАЧ имеют в анамнезе нападение или присасывание иксодовых клещей за 7–11 дней до начала заболевания. Средний возраст больных выше, чем при других клещевых инфекциях, и составляет в среднем от 44 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших – 3:1. Наибольшему риску подвергаются жители сельских районов, а также люди, содержащие собак. Большинство случаев в восточных районах США и в Европе выявляют в летние месяцы с пиком в июне – июле, что соответствует активности взрослых (имаго) клещей.

В процессе метаморфоза иксодид анаплазмы передаются от стадии к стадии через линьки (трансстадиально), но не трансвариально. Клещи, которые известны как специфические переносчики *E. phagocytophila*, включают представителей *Ixodes persulcatus* комплекса: *I. scapularis* (восток Северной Америки), *I. pacificus* (западная часть Северной Америки), *I. ricinus* (Европа) и *I. persulcatus* (Восточная Европа, Азия). На востоке Северной Америки нимфы *I. scapularis*, которые инфицируются на стадии личинок при питании на содержащих в крови анаплазмы мелких млекопитающих, появляются поздней весной и ранним летом и питаются преимущественно на белоногих мышах (*Peromyscus leucopus*), у которых наблюдается транзиторная или персистентная инфекция. Новое поколение личинок, которое появляется в середине лета, часто питается на уже содержащих в крови анаплазмы мелких млекопитающих, что поддерживает цикл циркуляции. Инфицированные нимфы и имаго клещей могут нападать и присасываться к людям, передавая им анаплазмы. Олени играют важную роль как прокормители (хозяева) имаго *Ixodes* spp. и резервуар гранулоцитарных анаплазм. В Великобритании и на Европейском континенте в качестве резервуарного хозяина гранулоцитарных анаплазм рассматривают косуль *Capreolus capreolus*. Интересно, что лесные крысы *Neotoma* spp. и их паразиты *I. spinipalpis*, которые редко нападают на

людей, также способны поддерживать отдельный энзоотический цикл этого возбудителя, что выявлено в нескольких южных штатах США.

Наблюдается диспропорция между относительно высокой инфицированностью переносчиков в очагах и небольшим числом описанных случаев ГАЧ [451], что может быть связано с гетерогенностью генетических и биологических свойств анаплазм. В клещах *Ixodes scapularis* выявлены генетические варианты *Anaplasma phagocytophila*, вызывающие и не вызывающие заболевания человека, отличающиеся по патогенности для мышей [420].

В России эрлихии геногруппы ГАЧ первоначально были выявлены в клещах *Ixodes persulcatus* в Балтийском регионе [49, 246], на Дальнем Востоке России – в Приморском [230] и Хабаровском [133] краях. К настоящему времени гранулоцитарные эрлихии обнаружены также в Новосибирской области [429] и Алтайском крае [225]. Случаи гранулоцитарного эрлихиоза у людей были выявлены ретроспективно в Алтайском крае в 1999 г. [165] и в Новосибирской области в 2002 г. [163]. На территории Алтайского края на фоне роста заболеваемости клещевым риккетсиозом (КР) часть случаев серонегативного КР была нами верифицирована с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) как гранулоцитарный эрлихиоз. Случаи ГАЧ в Новосибирской области протекали более тяжело, часто на фоне описторхоза. Гранулоцитарные эрлихии были недавно выявлены и в таежных клещах на территории Пермской области, где ранее в этом виде переносчиков обнаружили *E. muris* [472]. Можно считать достаточно вероятным распространение возбудителя ГАЧ в России в пределах всего ареала клещей *Ixodes persulcatus* с возможными эпидемическими проявлениями очагов этой инфекции. Несомненна необходимость дифференциации случаев ГАЧ от других распространенных клещевых инфекций – прежде всего с клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами и риккетсиозами.

На большинстве эндемичных территорий у больных после присасывания иксодовых клещей чаще выявляют антитела к возбудителю ГАЧ, антитела к МЭЧ – реже.

**Патогенез и патологическая анатомия.** После присасывания клеща возбудитель со слюной попадает в кожу, подкожную клетчатку и гематогенно распространяется по всему организму.

*Anaplasma phagocytophilum* отличается узкоспецифический тропизм к нейтрофилам. Установлен лиганд PSGL-1, который возбудитель использует для первичного связывания с клеткой-мишенью. Этот рецептор нейтрофилы реализуют для адгезии на эндотелиальных клетках при развитии воспалительной реакции [368].

При взаимодействии с нейтрофилом *Anaplasma phagocytophilum* сначала связывается с клеточным рецептором, затем интернализируется путем рецепторного эндоцитоза. В дальнейшем происходят размножение возбудителя в эндосоме, лизис эндосомы, выход возбудителя, гибель клетки. В инфицированной

клетке имеют место угнетение фагоцитоза, снижение концентрации активного кислорода, т.е. нейтрофилы перестают выполнять свои защитные функции [363].

Взаимодействие возбудителя с нейтрофилом сопровождается мощной цитокиновой реакцией (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, альфа-фактор некроза опухоли). *Anaplasma phagocytophilum* индуцирует синтез цитокинов за счет рецепторного сигнала, посредством воздействия на толлоподобный рецептор TLR-2 [548].

В организме человека цитокины синтезируются раньше, чем появляются первые антитела, и играют роль первичной защиты организма. Именно цитокины обуславливают такие клинические проявления анаплазмоза, как лихорадка, миалгии, артралгии [435]. Наибольшее значение в патогенезе анаплазмоза отводятся интерлейкину-8 (ИЛ-8). Повышение концентрации ИЛ-8 угнетает продуктивность гемопоэза. В период реконвалесценции повышается концентрация ИЛ-10 [480].

Гистологические изменения в организме человека описаны на основании четырех летальных случаев анаплазмоза. На аутопсии выявляются лимфоидное перерождение селезенки, скопление макрофагов в печени, апоптоз клеток, лимфоидная инфильтрация костного мозга. У некоторых погибших обнаружены признаки пневмонии и миокардита. Как следствие снижения функции нейтрофилов наблюдались вторичные инфекции многих органов и систем (иммунодефицит вследствие нейтропении) [405].

При тяжелом течении болезни особенно выражены периваскулярная инфильтрация лимфогистиоцитами, нарушение проницаемости сосудов и геморрагии во внутренних органах [460].

После перенесенной инфекции формируется стойкий иммунитет [8].

#### **Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** A79.8. Другие уточненные риккетсиозы.

**Клиническая классификация.** Заболевания разделяют по степени тяжести на субклинические, легкие, средней степени тяжести, тяжелые [80].

**Клиническая картина.** Первые случаи заболевания были описаны в США в 1994 г. как острые лихорадочные заболевания с серьезным прогнозом. Заболевание характеризовалось высокой лихорадкой, миалгиями, артралгиями, головной болью, часто сопровождалось тромбоцито- и лейкопенией [258].

Инкубационный период от момента присасывания клеща до начала клинических проявлений варьирует от 2 дней до 3 нед., в среднем составляя 5–10 дней. Тяжесть течения болезни – от бессимптомных стертых форм до тяжелых с формированием полиорганной недостаточности и летальных исходов. В настоящее время ни особенности возбудителя, ни преморбидный фон, ни иммунный статус больного не позволяют достоверно прогнозировать тяжесть течения начавшейся болезни [244].

В начале заболевания симптомы неспецифичны. Большинство пациентов отмечают острое начало с потрясающим ознобом, повышением температуры

до 39–40 °С. У больных появляются сильная головная боль, боли в мышцах, суставах, общая слабость, у части – тошнота и рвота. При осмотре лицо гиперемировано, сосуды склер инъецированы. Часто встречаются гриппоподобные симптомы, но ринореи не наблюдается. Лимфаденопатия, как правило, не развивается. Характерны летучие артралгии, но артриты в данном случае, в отличие от Лайм-боррелиоза, не развиваются. На ранних этапах болезни можно обнаружить кашель, боли в груди, пневмонию. Печень и селезенка увеличены, у отдельных больных может быть субиктеричность склер, в анализах отмечается повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз [194, 257].

Наличие эритемы или сыпи не характерно для гранулоцитарного анаплазмоза человека, хотя малозаметная макулопапулезная сыпь бывает у некоторых больных. Сыпь наблюдается примерно у 20 % пациентов. Она появляется в течение 1-й нед. заболевания, локализуется по всему телу, исключая ладони и подошвы. Возможно также развитие эритематозной, папулезной и петехиальной сыпи [19, 543].

В легких и среднетяжелых случаях наблюдается спонтанное выздоровление, даже без лечения. У больных с отсутствием селезенки (с удаленной селезенкой) заболевание протекает тяжелее, высок процент инфицирования нейтрофилов, а также постинфекционных осложнений [111].

Лихорадочный период составляет 3–11 нед. Осложнения обычно обусловлены вторичной инфекцией. Чаще других встречаются пневмония, миокардит, перикардит, почечная недостаточность [125].

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** В общем анализе крови обнаруживают тромбоцитопению (в 75 % случаев) и лейкопению (25 %), реже наблюдают анемию, повышение печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка [349]. Примерно у 40 % больных отмечают изменения в общем анализе мочи: протеинурия, лейкоцитурия.

Клиническая диагностика осуществляется на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, укусы клещей), а также клинические признаки (симптомы интоксикации, сыпь).

Дифференцировать гранулоцитарный анаплазмоз человека необходимо с большим количеством заболеваний, протекающих с лихорадкой, экзантемами, в том числе с природно-очаговыми трансмиссивными инфекциями, переносимыми клещами (клещевой энцефалит, клещевые риккетсиозы, болезнь Лайма, туляремия, бабезиоз, моноцитарный эрлихиоз человека, эрлихиоз, вызванный *E. ewingi*, и др.) [11].

**Лечение и прогноз.** *In vitro* *Anaplasma phagocytophilum* чувствительна к тетрациклам, рифампицину, новым фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин). Слабо чувствительна к офлоксацину и ципрофлоксацину, не чувствительна – к беталактамным антибиотикам (амоксциллин, ампициллин, цефтриаксон, имипенем), макролидам (эритромицин, азитромицин,



кларитромицин), аминогликозидам (амикацин, гентамицин), клиндамицину, сульфаниламидам [349]. Высоко эффективен доксициклин (табл. 16).

Таблица 16

*Препараты выбора при антабактериальной терапии гранулоцитарного анаплазмоза человека [423]*

| Категория пациентов             | Основной препарат   | Препарат резерва   |
|---------------------------------|---|--|
| Взрослые, дети старше 8 лет     | Доксициклин, 100 мг<br>2 раза в сутки, 7 дней;<br>микст-инфекция с Лайм-боррелиозом – 14 дней | Рифампицин, 300 мг<br>2 раза в сутки или лево-фloxацин, 500 мг, 7 дней |
| Дети до 8 лет:                  |   |  |
| – тяжелое течение заболевания   | Доксициклин, 4 мг/кг веса<br>в сутки, 7 дней  | Рифампицин, 10 мг/кг веса<br>в сутки, 7 дней                           |
| – легкое среднетяжелое течение  | Рифампицин, 10 мг/кг веса<br>в сутки, 7 дней  | Доксициклин, 4 мг/кг веса<br>в сутки, 7 дней                           |
| Беременные женщины:             |   |  |
| – тяжелое течение               | Доксициклин, 100 мг<br>2 раза в сутки, 7 дней   | –  |
| – легкое, среднетяжелое течение | Рифампицин, 300 мг<br>2 раза в сутки  | –  |

Приоритетность назначения доксициклина также определяется тем, что многие другие возбудители инфекционных заболеваний, переносимых клещами, чувствительны к тетрациклину (доксициклину). Правильное назначение препарата выбора очень важно в период отсутствия лабораторного подтверждения этиологии заболевания. Как известно, доксициклин эффективен не только в отношении *Anaplasma phagocytophilum*, но также *Borrelia burgdorferi*, большинства риккетсий, эрлихий, спирохет. Исключение составляют бабезии, которые не чувствительны к тетрациклинам и поддаются терапии клиндамицином и хинином [8]. При использовании антибиотика, действующего на *Anaplasma phagocytophilum*, наблюдается быстрое улучшение самочувствия больного: температура нормализуется в течение 24–48 часов, быстро происходит регресс симптомов. В случае отсутствия эффекта необходимо исключить микст-инфекцию (бабезиоз, вирусные инфекции, переносимые клещами) или вторичные бактериальные осложнения.

Патогенетическая терапия проводится дезинтоксикационными растворами, антигистаминными и противовоспалительными препаратами. Возможно дополнительное назначение глюкокортикоидных гормонов. Около 7 % больных может потребоваться интенсивная терапия [194].

Прогноз благоприятный, летальность менее 1 %.

**Лабораторная диагностика и профилактика** описаны в разделе «Анаплазмозы и эрлихиозы».



## ЧАСТЬ III

---

---

# ПРОТОЗОЙНЫЕ ИНФЕКЦИИ

### БАБЕЗИОЗЫ

**Этиология.** Бабезии – паразиты крови позвоночных, плеоморфные простейшие класса споровиков (Apicomplexa), относящиеся к отряду Piroplasmida, семейству Babesiidae. В состав отряда Piroplasmida входят семейства Babesiidae (род *Babesia*) и Theileriidae (роды *Theileria* и *Cytauxzoon*).

Впервые эти микроорганизмы и связанное с ними заболевание крупного рогатого скота в Румынии описано в конце XIX в. [254]. Бабезии вызывают тяжелые заболевания (бабезиозы) у различных видов диких и домашних животных – у крупного рогатого скота, лошадей, собак, овец.

Бабезии и другие пироплазмиды являются паразитами как беспозвоночных, так и позвоночных хозяев. В жизненном цикле бабезий происходит чередование бесполого размножения (шизогонии) в эритроцитах позвоночных хозяев, полового процесса в кишечнике клещей и спорогонии (образовании спорозоидов) в слюнных железах клещей [374].

Переносчиками бабезий служат клещи почти всех родов семейства Ixodidae (надсем. Ixodoidea, отряд Parasitiformes). Как переносчики бабезиозов домашних животных наиболее значимы клещи родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Hyalomma*. Переносчиками бабезий, патогенных для человека, являются преимущественно клещи рода *Ixodes*, группы *I. Ricinus* – *I. persulcatus*. Известно несколько десятков видов бабезий, но лишь немногие из них являются патогенами человека.

Первый случай бабезиоза человека описан в 1957 г. в Хорватии [510]. В 1968 г. *Babesia divergens* была идентифицирована как возбудитель бабезиоза в Европе, в конце 1960-х годов случаи заболевания с возбудителем *B. microti* выявлены в США [544]. В дальнейшем бабезиозы человека были зафиксированы в Азии, Африке, Южной Америке [280, 393, 418, 481]. Известны единичные случаи заражения человека возбудителем бабезиоза скота (*B. bovis*), собак (*B. canis*), оленя (*B. odocoilei*). Описаны заболевания, вызванные новыми патогенными для человека бабезиями: в США – WA1, CA1 и MO1, в Европе – EU1, названными в дальнейшем *Babesia venatorum* [369].

Наибольшее число случаев бабезиозов человека связано с *B. microti* и выявлено в США. Бабезии *B. microti*-комплекса обнаружены к настоящему времени и в Евразии.

В организме позвоночного хозяина бабезии паразитируют в эритроцитах, где размножаются бинарным делением или почкованием. Форма паразитов может быть кольцевидной, овальной, амебоидной, ланцетовидной, грушевидной

(рис. 61). Характерно наличие парных грушевидных образований, соединенных тонким цитоплазматическим мостиком, угол расхождения между которыми (острый, тупой) служит систематическим признаком.

По размеру эритроцитарных стадий виды бабезий разделяются на мелкие (1–2,5 мкм) и крупные (2,5–5 мкм). Эти морфологические различия соответствуют филогенетическим характеристикам. В одном эритроците одновременно могут находиться до 3–4,

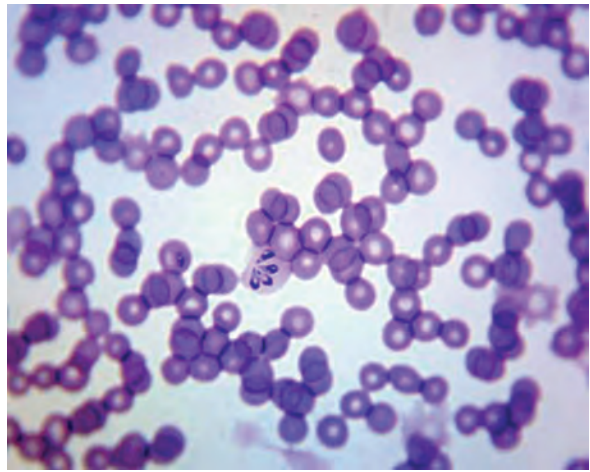


Рис. 61. Бабезии в мазке крови [79].

а иногда и более особей паразитов. Располагаются они преимущественно на периферии эритроцитов. Зараженность эритроцитов может достигать 40 % и более, но чаще не превышает 10 %.

В организме клеща бабезии проходят сложное развитие. Попав в кишечник клеща вместе с эритроцитами позвоночного хозяина, бабезии покидают их и начинают размножаться в просвете кишечника бинарным или асинхронным множественным делением, образуя амебоидные или округлые формы, достигающие 30–45 мкм и содержащие от 2 до 250 ядер. Одоядерные особи, образовавшиеся в результате их деления, растут и трансформируются в крупные булавовидные стадии. У этих стадий отмечается временное появление уплотненного клиновидного выступа, способствующего прохождению через перитрофическую мембрану (матрикс) и проникновению в клетки эпителия кишечника.

В эпителиальных клетках кишечника клеща бабезии претерпевают множественное деление, в результате чего вновь формируются булавовидные стадии, которые проникают в гемолимфу. Из гемолимфы они мигрируют в различные органы клеща, в том числе в яичники и слюнные железы, где размножаются бинарным и множественным делением. Булавовидные стадии заполняют гипертрофированные клетки слюнных желез, формируя многоядерные споробласты.

**Эпидемиология.** Переносчиками бабезий служат клещи почти всех родов семейства Ixodidae (над/сем. Ixodoidea, отряд Parasitiformes). Как переносчики возбудителей бабезиозов домашних животных наиболее известны иксодовые клещи родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Hyalomma*. Переносчиками бабезий, патогенных для человека, являются преимущественно клещи рода *Ixodes*, группы *I. ricinus* – *I. persulcatus*. Установлено наличие ограниченной трансфазовой, а также ограниченной трансовариальной передачи бабезий в этих клещах.

*B. divergens* известны как патоген домашнего скота. Широко распространены в Европе: от Скандинавии до Средиземноморья, повсеместно в пределах ареала основного переносчика – клеща *I. ricinus*. Зараженность клещей составляет в среднем 0,9–3%. Позвоночными хозяевами этого вида бабезий являются крупный рогатый скот и дикие копытные – косуля (*Capreolus capreolus*), лань (*Cervus dama*), благородный олень (*C. elaphus*), северный олень (*Rangifer tarandus*). У этих животных паразитизм без явных клинических признаков может продолжаться в течение нескольких лет и являться источником заражения клещей.

*B. microti* – патоген мелких млекопитающих, главным образом, грызунов. Широко распространены в Северном полушарии: в Северной Америке, во многих странах Европы, в Японии, Корею, Китае, Таиланде. В России встречается в европейской части, на Урале, в Сибири, на Дальнем Востоке. Зараженность грызунов – основного резервуара этих бабезий – достигает 20–60%. Зараженность основных переносчиков *B. microti* в США – клещей *I. scapularis* – колеблется от 0,5 до 42% (чаще 5–9%).

В Европе зараженность основного переносчика – клеща *I. ricinus* – значительно ниже и в разных частях ареала составляет 0,1–16,3%. Клещи *I. ricinus* и *I. trianguliceps* являются специфическими векторами *B. microti* [378].

В России *B. microti* впервые зафиксирована у рыжих полевков на территории Предуралья в ареале таежного клеща *I. persulcatus* [192]. У таежных клещей *B. microti* обнаружена также в окрестностях Санкт-Петербурга [247] и в Китае [521]. *B. microti* US-типе обнаружена у мелких млекопитающих и таежных клещей в Новосибирской области и в Хабаровском крае, в клеще *I. persulcatus* из Новосибирской области детектирован новый генетический вариант *Babesia divergens* [157].

Сложный цикл развития бабезий проходит частично в позвоночных, частично в клещах-переносчиках. Инвазионными стадиями бабезий являются мелкие одноклеточные спорозоиты, процесс развития которых происходит в слюнных железах и стимулируется началом питания клеща. В связи с этим передача возбудителя от клеща к позвоночному, как правило, может осуществляться лишь начиная со второго дня кровососания. Зрелые спорозоиты могут встречаться в слюнных железах голодных клещей.

Основной путь заражения позвоночных, в том числе человека, – передача бабезий со слюной при питании клеща. Заболевают люди, контактирующие с клещами (сельскохозяйственные рабочие, туристы, пастухи и др.). Четко выраженная сезонность заболеваемости (май–сентябрь) обусловлена сезонной активностью переносчиков. Достаточно высоким считается риск заражения при переливании крови от доноров с бессимптомным или хроническим течением болезни, причем не только в эндемичных зонах. Известны случаи трансплацентарного заражения детей.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Патогенез изучен недостаточно [541]. Полноценное присасывание клеща приводит к инфицированию

человека в 100 % случаев [453]. Кратковременная паразитемия сменяется эндоэритроцитарной фазой патогенеза. Размножение бабезий происходит в эритроцитах, лизис которых обусловлен не только воздействием паразитов, но и аутоиммунными реакциями за счет появления антиэритроцитарных антител. Клинические проявления возникают, когда число пораженных эритроцитов достигает 3–5%. При разрушении эритроцитов в кровь попадают продукты жизнедеятельности паразитов, гетерогенные белки, что обуславливает мощную пирогенную реакцию и другие общетоксические проявления. Нарастающая анемия сопровождается выраженной тканевой гипоксией и нарушениями микроциркуляции. В почечных капиллярах оседают клеточные оболочки («тени») эритроцитов и свободный гемоглобин, что приводит к развитию гематурии и острой почечной недостаточности. При массивном лизисе эритроцитов развиваются нарушения пигментного обмена с накоплением в крови непрямого билирубина [375]. В последние годы в патогенезе бабезиоза большое место отводят иммунологическим реакциям и феноменам: активности натуральных киллеров, макрофагов, продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Интерлейкин-12 обуславливает активность натуральных киллеров по отношению к инвазированным эритроцитами, альфа-фактор некроза опухоли обуславливает лихорадочную реакцию, активность макрофагов, гамма-интерферон участвует в формировании адаптивного иммунитета в период как разгара, так и разрешения инвазии [245].

**Клиническая характеристика.**

**Код по МКБ-10:** B60.0. Бабезиоз.

**Единая клиническая классификация** не разработана. В зависимости от тяжести течения выделяют субклинические, легкие, среднетяжелые и тяжелые (фульминантные) формы.

**Клиническая картина.** Первый документированный случай бабезиоза у человека описан в 1957 г. у жителя сельской местности Югославии, которому по медицинским показаниям была удалена селезенка. Заболевание было вызвано *Babesia bovis* [510].

Клиника бабезиоза лучше всего описана на примере заболевания, вызываемого *Babesia microti* [242]. Спектр клинических проявлений бабезиоза достаточно широк: от субклинической инфекции до фульминантных, маляриеподобных форм, заканчивающихся летально. Однако в большинстве случаев бабезиоз протекает бессимптомно. На клинические проявления и тяжесть заболевания большое влияние оказывают генетические и внешние факторы организма человека: возраст, состояние иммунной системы, отсутствие селезенки, коинфекция другими патогенами, переносимыми клещами [375].

Тяжесть течения заболевания во многом определяется уровнем паразитемии. Инкубационный период варьирует от 1 до 6 нед., но может быть и дольше. В литературе описан случай, документированный с подтверждением в PCR, когда инкубационный период составил около 2 лет [398].

Болезнь начинается остро с озноба и повышения температуры тела до 38–40 °С. В тяжелых случаях клиника заболевания достаточно ярко выражена: недомогание, озноб, головная боль, миалгии. У части больных появляются тошнота, рвота, ночная потливость, потеря веса, красноватая окраска мочи за счет гематурии. Температурная кривая постоянного или неправильного типа. Лихорадочный период продолжается обычно 8–10 дней с критическим падением. С 3–4-го дня болезни на фоне нарастания интоксикации возникают нарушения пигментного обмена. Увеличивается печень, селезенка, нарастает желтуха, а с 6–7-го дня развиваются гемоглобинурия, олигоанурия. В последующем в клинической картине заболевания преобладают симптомы острой почечной недостаточности. Летальный исход обусловлен уремией или присоединившимися интеркуррентными заболеваниями (пневмонией, сепсисом и т.п.) [449, 541].

Как правило, тяжелое течение коррелирует с высоким уровнем паразитов в крови [449]. В США летальность от бабезиоза, вызванного *Babesia microti*, составляет 5 % [242].

В случае микст-инфекции бабезиоза с Лайм-боррелиозом многие симптомы схожи. При отсутствии мигрирующей эритемы на первый план выходят неспецифические симптомы. Микст-формы обычно протекают тяжелее, чем моноинфекция [398].

Заболевания, вызванные *Babesia divergens* и распространенные в Европе, клинически протекают тяжелее, нежели вызванные *Babesia microti* и зафиксированные в США. В Европе большинство описанных случаев тяжелого течения бабезиоза наблюдалось у пациентов с удаленной селезенкой. У таких больных быстро развивались гемоглобинурия и гемолитическая желтуха. В летальных случаях на первый план выходят нарастающая почечная недостаточность и отек легких [353].

После острого периода при отсутствии адекватного лечения бабезии могут длительно персистировать в организме человека [375].

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Клиническая диагностика затруднительна. Длительная лихорадка в сочетании с анемией, гепатомегалией при отсутствии эффекта от лечения с применением антибактериальных средств является основанием для лабораторных исследований на бабезиоз. Диагноз основан на анамнезе (посещение эндемичной зоны, присасывание клеща, переливание крови или спленэктомия в прошлом) и клинике заболевания [541]. Лабораторное обнаружение бабезий в микроскопии важно проводить мануальным методом, поскольку гематологические анализаторы не способны выявить протозойные включения в эритроцитах [375].

В общем анализе крови – нормохромная анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения, относительная лейкопения. Биохимические исследования выявляют повышенный уровень сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, прямого билирубина, лактатдегидрогеназы [493].



Дифференциальная диагностика проводится с малярией, сепсисом, заболеваниями крови, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [17].

**Лечение и прогноз.** Заболевания, вызванные *Babesia microti*, обычно протекают легко и выздоровление наблюдается даже без этиотропной терапии [242]. Заболевания, обусловленные *Babesia divergens*, клинически протекают тяжелее и требуют назначения противопаразитарной терапии. Известно, что традиционные противомаларийные препараты (делагил, фансидар, пириметамин и др.) при бабезиозе не эффективны [449].

При клинически выраженной инфекции назначают стандартную терапию с комбинацией клиндамицина и хинина. Препараты достаточно токсичны, поэтому их назначение должно быть клинически обосновано. Как побочные эффекты иногда наблюдаются выпадение волос, гипотензия, гастроинтестинальные боли, диарея, мембранозный колит [297]. Положительные результаты достигались также при применении пентамидина диизоцианата в дозе 240 мг/сут в сочетании с котримоксазолом (3 г/сут) в течение 21–28 дней. Более свежие исследования указывают на возможность применения менее токсической комбинации атовахина и азитромицина [398].

Патогенетическое лечение направлено на коррекцию гипоксии, купирование гиперпирексии, дезинтоксикацию. При развитии острой почечной недостаточности проводят гемодиализ или перитонеальный диализ. Резкая анемия при числе эритроцитов менее  $1,2 \times 10^{12}$ /мкл и гематокрите ниже 15–20 является показанием к переливанию крови или эритроцитарной массы. Инфицированные лица с нормальной иммунной системой и при отсутствии клинических проявлений (паразитоносители) в лечении не нуждаются [493]. При своевременном начале антипаразитарной терапии прогноз благоприятный. Присоединение пневмонии ухудшает прогноз [17].

**Лабораторная диагностика.** Бабезии можно выявлять в эритроцитах с использованием окрашенных мазков при помощи световой микроскопии. Для видовой идентификации наиболее приемлемы молекулярно-биологические методы на основе ПЦР. Серологические методы не получили широкого распространения, за исключением реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярными антигенами из бабезий соответствующего вида. Эффективным методом диагностики считают метод ксенодиагностики – заражение кровью чувствительных лабораторных животных (золотистых хомячков) с выявлением бабезий в мазках через 2–4 нед. после заражения.

**Профилактика.** Специфической профилактики бабезиозов не разработано. Применяются общепринятые меры защиты от иксодовых клещей – основных векторов бабезий человеку. Актуальны мероприятия, направленные на повышение неспецифической резистентности организма в природных очагах, коррекции иммунодефицитов.



## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пенъевская Н.А. и др.* Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2010. – № 1 (50). – С. 17–22.
2. *Авакян А.А., Быковский А.Ф.* Атлас анатомии и онтогенеза вирусов человека и животных. – М.: Медицина, 1970. – 270 с.
3. *Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И. и др.* Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2006. – № 2. – С. 27–34.
4. *Алексеев А.Н., Чунихин С.П.* Передача вируса клещевого энцефалита иксодовыми клещами в эксперименте: Механизмы, сроки, видовые и половые различия // *Паразитология.* – 1990. – Т. 24, № 3. – С. 117–185.
5. *Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др.* Таксономия вируса Иссък-Куль (*Issyk-Kul virus, ISKV; Bunyaviridae, Nairovirus*), возбудителя иссык-кульской лихорадки, изолированного от летучих мышей (*Vespertilionidae*) и клещей *Argas (Carios) vespertilionis* (Latreille, 1976) // *Вопр. вирусологии.* – 2013. – № 5. – С. 11–15.
6. *Алымов А.Я.* Марсельская сыпная лихорадка // *Сов. медицина.* – 1939. – Т. 13. – С. 30–33.
7. *Андропова Н.В., Миноранская Н.С., Миноранская Е.И.* Клиническое течение острых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // *Казан. мед. журн.* – 2011. – Т. 3, № 92. – С. 394–398.
8. *Анисько Л.А., Соловей Н.В., Карпов И.А.* Гранулоцитарный анаплазмоз человека // *Клин. инфектология и паразитология.* – 2012. – № 3–4. – С. 144–151.
9. *Арутюнов Ю.И., Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С.* Туляремия в Казахстане // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2009. – № 3. – С. 40–46.
10. *Архангельский Д.С.* Некоторые вопросы этиологии и эпидемиологии клещевого риккетсиоза в Алма-Атинской области // *Изв. АН КазССР. Сер. Физиологии и медицины.* – 1956. – Вып. 7. – С. 14–20.
11. *Афанасьева М.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. и др.* Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России // *Инфекционные болезни.* – 2006. – № 2 (4). – С. 24–28.
12. *Ахрем-Ахремович Р.М.* Весеннее-осенняя лихорадка в Омской области // *Тр. Омск. мед. ин-та.* – Омск, 1948. – Т. 18, вып. 1. – С. 3–26.
13. *Бадмараева Е.К., Гальцева Г.В., Лещева Г.А.* Клинико-эпидемиологические аспекты крымской геморрагической лихорадки в Республике Калмыкия // *Успехи современного естествознания.* – 2013. – № 9. – С. 19–20.

14. *Беликов С.И., Леонова Г.Н., Кондратов И.Г. и др.* Молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита, обладающих разной патогенностью для человека // *Нац. приоритеты России.* – 2011. – № 2 (5). – С. 143–144.
15. *Бердыев А.* Экология иксодовых клещей Туркменистана и их роль в эпизоотологии природно-очаговых болезней. – Ашхабад, 1980. – 278 с.
16. *Березин В.В., Чумаков М.П., Столбов Д.Н. и др.* К вопросу о естественных хозяевах вируса КГЛ в Астраханской области // *Вирусные геморрагические лихорадки.* – М., 1971. – С. 210–216.
17. *Болезнь Лайма: Методические рекомендации для врачей / под общ. ред. Н.Д. Ющука, И.В. Малова и др.* – М., 1999. – 54 с.
18. *Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Любезнова О.Н.* Особенности течения хронического Лайм-боррелиоза // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. – № 2. – С. 25–28.
19. *Борисов В.А., Козлова И.В., Аитов К.А. и др.* Гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз человека на территории Иркутской области // *Журн. инфекционной патологии.* – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 35–37.
20. *Борисов В.А., Малов И.В., Ющук Н.Д.* Клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, 2002. – 184 с.
21. *Бугмырин С.В., Романова Л.Ю., Беспятова Л.А. и др.* Распространение и вирусофорность иксодовых клещей *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* на севере симпатрического ареала // *Мед. вирусология.* – 2013. – Т. 27 (1). – С. 52.
22. *Бурмагина И.А., Агафонов В.М.* Характеристика туляремии в северном регионе // *Современная медицина: Актуальные вопросы.* – 2013. – № 20. – С. 33–39.
23. *Бусыгин Ф.Ф.* Омская геморрагическая лихорадка, современное состояние проблемы // *Вопр. вирусологии.* – 2000. – № 3. – С. 4–9.
24. *Бусыгин Ф.Ф., Якименко В.В., Калмин О.Б. и др.* Итоги разработки проблемы арбовирусов в Западной Сибири // *Природно-очаговые болезни человека: Материалы юбилейной конф.* – Омск, 1996. – С. 18–30.
25. *Вельгин С.О., Щерба В.В., Дракина С.А. и др.* Клинические варианты микст-инфекций (клещевой энцефалит и Лайм-боррелиоз) // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2007. – № 3. – С. 38–41.
26. *Веригина Е.В., Симонова Е.Г., Чернявская О.П., Пакскина Н.Д.* Современная эпидемиологическая ситуация и некоторые результаты мониторинга за клещевым энцефалитом в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2013. – № 4. – С. 14–20.
27. *Вирусология / под ред. Б. Филдса, Д. Найпа.* – М.: Мир, 1989. – Т. 2. – 494 с.
28. *Виссенбах М.С., Гуэрро Л.Б., Боксак М.К.* Экспериментальная биология и патогенез инфекции, вызываемой вирусом Хунин у животных и человека // *Бюл. ВОЗ.* – 1978. – № 52. – С. 500–508.
29. *Волкова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б.* Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале // *Вестн. УГМА.* – 2010. – № 21. – С. 59–70.
30. *Волкова Л.И., Образцова Р.Г.* Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области // *Эпидемиологическая обстановка и*

стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе: Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. – М., 2003. – С. 31–32.

31. *Воробьева Н.Н., Главатских И.А., Мышкина О.К., Рысинская Т.К.* Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами // Росс. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 22–24.

32. Воспоминания о Елизавете Николаевне Левкович / отв. ред. проф. В.В. Погодина. – М., 2001. – 201 с.

33. *Вотяков В.И., Протас И.И., Жданов В.М.* Западный клещевой энцефалит. – Минск, 1978. – 256 с.

34. *Гайбарян К.С., Айдинов Г.Т., Швагер М.М. и др.* Геморрагические лихорадки в Ростовской области // Инфекция и иммунитет: Материалы X съезда Всерос. научн. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 130.

35. *Гвоздецкий Н.А., Михайлов Н.И.* Физическая география СССР. Азиатская часть. – Изд. 3-е. – М.: Мысль, 1978. – 512 с.

36. *Германт О.М.* О неспецифической профилактике крымской-конго геморрагической лихорадки // Арбовирусы и арбовирусные инфекции: Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научн.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». – Астрахань, 2006. – С. 188–189.

37. *Голубкова А.А., Дорогина Ю.В., Корначев А.С.* Характеристика эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевых боррелиозов в сочетанном очаге на территории мегаполиса. Пути инфицирования // Мед. альманах. – 2012. – № 3. – С. 100–103.

38. *Григорян Е.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. и др.* Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 20–23.

39. *Губанова М.Н., Копченко Т.Г., Жибурт Е.Б.* Трансфузионная терапия при крымской геморрагической лихорадке // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 32–38.

40. *Гудима О.С.* Биология покоящихся и вегетативных форм риккетсий Бернета // Вопр. инфекционной патологии и иммунологии. – М., 1976. – Вып. 5. – С. 214–217.

41. *Гудима О.С.* Особенности структурной организации риккетсий // Вестн. АМН СССР. – 1969. – № 10. – С. 35–40.

42. *Данчинова Г.А.* Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей трансмиссивных инфекций в Прибайкалье и на сопредельных территориях: Дис. ... д-ра биол. наук. – Иркутск, 2006.

43. *Данчинова Г.А., Липин С.И.* Пути хозяйственного преобразования очагов КЭ в Восточной Сибири // XII Всесоюз. конф. по природно-очаговым болезням: Тез. докл. – 1989. – С. 54–55.

44. *Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И. и др.* Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями

трансмиссивных природно-очаговых инфекций // Бюл. сиб. мед. – 2006. – Т. 5, Прил. 1. – С. 137–143.

45. *Деконенко Е.П.* Инфекционные заболевания, передающиеся клещами // Мед. вирусология. – М., 2009. – Т. 26. – С. 262–276.

46. *Демина Т.В.* Вопросы генотипирования и анализ генетической вариативности вируса клещевого энцефалита: Дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2013.

47. *Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Верховина М.М. и др.* Генотипирование вируса клещевого энцефалита в природных и антропоургических очагах Евразии по результатам мультилокусной гибридизации // Инфекции, передаваемые клещами в сибирском регионе / под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 84–108.

48. *Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В. и др.* Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: Особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования // Вопр. вирусологии. – 2012. – № 4. – С. 13–19.

49. *Дубинина Е.В., Алексеев А.Н.* Динамика биоразнообразия возбудителей болезней, переносимых клещами рода *Ixodes*: анализ многолетних данных // Мед. паразитология. – 1999. – № 2. – С. 13–19.

50. *Ежова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д. и др.* Профилактика коксиеллеза (лихорадка Ку): Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2811-10 // Федерал. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2011. – 27 с.

51. *Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е.* Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). – Томск: STS, 2002. – 256 с.

52. *Захарычева Т.А., Мжельская Т.П., Евсеев А.Н.* Ближайшие и отдаленные исходы очаговых форм клещевого энцефалита с витальными нарушениями // Дальневост. журн. инфекционной патологии. – 2010. – № 17. – С. 200–203.

53. *Зленко А.В., Крючкова Т.П., Монастырский Н.В., Самашук В.Л.* Эпидемиологическая ситуация по крымской геморрагической лихорадке в Волгоградской области // Инфекция и иммунитет: Материалы X съезда Всерос. научн. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 148.

54. *Злобин В.И.* Молекулярно-биологическое определение и генотипическая дифференциация вируса клещевого энцефалита: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 67 с.

55. *Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др.* Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 272 с.

56. *Злобин В.И., Борисов В.А., Верховина М.М. и др.* Клещевой энцефалит в Восточной Сибири. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002. – 184 с.

57. *Злобин В.И., Верховина М.М., Демина Т.В. и др.* Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. – 2007. – № 6. – С. 4–13.

58. *Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др.* Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента белка оболочки // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 1. – С. 16–21.

59. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической вариабельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е // Вопр. вирусологии. – 2001. – № 1. – С. 13–16.

60. Злобин В.И., Дрокин Д.А., Мансуров П.Г. и др. Типирование штаммов вируса клещевого энцефалита по растворимому антигену // Вопр. вирусологии. – 1991. – № 1. – С. 24–27.

61. Злобин В.И., Львов Д.К., Воробьева М.С., Шашина Н.И. Эпидемиология и профилактика клещевого энцефалита и других трансмиссивных клещевых инфекций. – М., 2009. – 92 с.

62. Злобин В.И., Малов И.В., Львов Д.К. Эпидемиология и профилактика клещевого энцефалита в Российской Федерации // Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 73–83.

63. Злобин В.И., Мамаев Л.В., Джигоев Ю.П., Козлова И.В. Генетические типы вируса клещевого энцефалита // Журн. инфекционной патологии. – Иркутск, 1996. – Т. 3, № 4. – С. 13–17.

64. Интернет-сайт *blackpanter.ru*

65. Интернет-сайт *elite-medicine.narod.ru*

66. Интернет-сайт *eurolab.ua*

67. Интернет-сайт *eurolab-portal.ru*

68. Интернет-сайт *faunav.com*

69. Интернет-сайт *medbor.ru*

70. Интернет-сайт *medicalj.ru*

71. Интернет-сайт *medportal.ru*

72. Интернет-сайт *meduniver.com*

73. Интернет-сайт *news.rufox.ru*

74. Интернет-сайт *restgeo.com*

75. Интернет-сайт *retro.kursk.2.ru*

76. Интернет-сайт *rosobleses.ru*

77. Интернет-сайт *sblpb.ru*

78. Интернет-сайт *wash-doctorucoz.ru*

79. Инфекционные болезни: Национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.

80. Карань Л.С., Шопенская Т.А., Колясникова Н.М. и др. Применение молекулярных методов в изучении распространенности возбудителей клещевых инфекций в сочетанных очагах // Инфекционные болезни. – 2009. – № 7. – С. 87–88.

81. Карань Л.С., Якименко В.В., Матущенко А.А. и др. Вопросы вариабельности и филогенетических отношений вируса ОГЛ с другими вирусами комплекса клещевого энцефалита // Генодиагностика инфекционных болезней. – М., 2004. – Т. 2. – С. 37–45.

82. Кареткина Г.Н., Ющук Н.Д. Туляремия // Врач. – 2006. – № 4. – С. 22–26.

83. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б. и др. Клиника и показатели неспецифической резистентности при лихорадке Ку // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 6. – С. 38–42.



84. *Каценович А.Л., Ицкович И.Д.* К клинике геморрагических лихорадок // Клиническая медицина. – 1950. – № 4. – С. 51–55.
85. *Квитницкая Г.В.* О клещевом риккетсиозе // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1950. – № 10. – С. 51–53.
86. *Киреева Р.Я.* Клинико-лабораторная характеристика Североазиатского клещевого сыпного тифа по материалам клиники инфекционных болезней Хабаровского медицинского института за 1938–1957 гг.: Дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1958. – 221 с.
87. *Кириллов М.Ю., Марков А.П., Лопырев И.В. и др.* Молекулярно-генетические методы типирования бартонелл // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2007. – № 1. – С. 8–15.
88. *Кларк Д.Х.* Дальнейшие исследования антигенных связей между арбовирусами группы В // Бюл. ВОЗ. – 1964. – Т. 31, № 1. – С. 50–66.
89. *Ковалев С.Ю., Черных Д.Н., Кокорев В.С. и др.* Происхождение и распространение вируса клещевого энцефалита сибирского субтипа на Среднем Урале, в европейской части России и в Прибалтийских странах // Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 117–139.
90. *Ковальчук И.В., Ермаков А.В., Герасименко А.А. и др.* К вопросу проведения мероприятий по профилактике крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // Инфекция и иммунитет: Материалы X съезда Всерос. научн. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 155–156.
91. *Козлова И.В., Верховзина М.М., Демина Т.В. и др.* Генетические и биологические свойства оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, циркулирующей в Восточной Сибири // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 3. – С. 14–25.
92. *Козлова И.В., Верховзина М.М., Дорощенко Е.К. и др.* Эпидемиология, профилактика и диагностика трансмиссивных клещевых инфекций на примере Восточной Сибири // Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 51–70.
93. *Козлова И.В., Злобин В.И., Воробьева М.С., Верховзина М.М.* Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций. – М.: Боргес, 2009. – 216 с.
94. *Козько В.Н., Юрко Е.В., Похио С.И., Тимченко О.М.* Эрлихиоз: Современное состояние проблемы // Клин. инфектол. и паразитол. – 2012. – № 3–4. – С. 77–87.
95. *Команденко Н.И., Жукова Н.Г.* Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита // Бюл. сиб. мед. – Томск, 2006. – № 5. – С. 57–63.
96. *Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И.* Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале // Сиб. мед. журн. – 2011. – Т. 100, № 4. – С. 92–95.
97. *Коренберг Э.И.* Инфекции, передающиеся клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: Изменение приоритетов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 5. – С. 7–17.



98. *Коренберг Э.И., Ананьина Ю.В., Горелова Н.Б. и др.* Южнотаежные сочетанные природные очаги спирохетозов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 5. – С. 27–30.
99. *Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С.* Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М., 2013. – 463 с.
100. *Корнилова Э.А., Гагарина А.В., Чумаков М.П.* Изучение антигенных взаимосвязей штаммов омской геморрагической лихорадки, выделенных из различных источников природного очага // Вирусные геморрагические лихорадки. – М., 1971. – С. 469–474.
101. *Коцинян М.Е.* Эндемические риккетсиозы в Армянской ССР // Материалы 10-го совещания по паразитологическим проблемам и природно-очаговым болезням. – М.; Л., 1959. – Вып. 1. – С. 87–88.
102. *Кронтовская М.К., Савицкая Е.П.* Клещевой сыпной тиф на Востоке СССР // Сов. медицина. – 1946. – № 12. – С. 15–17.
103. *Кругляк С.П., Леонова Г.Н.* Экологические особенности вируса Повассан в Приморском крае // Арбовирусы и арбовирусные инфекции / под ред. Д.К. Львова. – М., 1989. – С. 17–18.
104. *Ларина И.В., Вауличева А.Л., Муравина Т.И.* Болезнь Лайма. Ч. 2: Подходы к диагностике и терапии при болезни Лайма // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2010. – № 1. – С. 18–22.
105. *Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Г.Д., Карпович Л.Г.* Вирусы комплекса клещевого энцефалита. – Л.: Медицина, 1967. – 245 с.
106. *Леонова Г.Н., Кожемяко В.Б., Исаева М.И., Майстровская О.С.* Молекулярная характеристика популяции вируса клещевого энцефалита Южно-Сихотэ-Алиньского очагового региона // Вопр. вирусологии. – 1996. – № 4. – С. 154–158.
107. *Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Майстровская О.С. и др.* Характеристика штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных от людей с разными формами инфекции // Журн. инфекционной патологии. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 33.
108. *Лесняк О.М.* Лайм-боррелиоз. – Екатеринбург: Изд-во Урал. гос. мед. акад., 1999. – 226 с.
109. *Лесняк О.М., Беликов Е.С.* О классификации Лайм-боррелиоза (Лаймской болезни) // Терапевтический архив. – 1995. – № 11. – С. 49–51.
110. *Лихорадка Иссик-Куль* // Мед. вирусология / под ред. акад. РАМН Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С. 566–568.
111. *Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П.* Риккетсиозы человека. – СПб.: ЭЛБИ, 2001. – 476 с.
112. *Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П.* Риккетсиозы человека: руководство для врачей. – М.; СПб.: ЭЛБИ, 2002. – 475 с.
113. *Лобзин Ю.В.* Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2005. – С. 395–399.
114. *Лобзин Ю.В. и др.* Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: Метод. рекомендации для врачей. – СПб., 2010. – 64 с.

115. Лобзин Ю.В., Усков А.Р., Ющук Н.Д. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Метод. рекомендации для врачей / ФГОУ ВУНМЦ Росздора. – М., 2007. – 45 с.
116. Локтев В.Б. Таксономия флавивирусов и их генетическое разнообразие // Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 257–279.
117. Локтев В.Б. Флавивирусы как новые и возвращающиеся вирусные патогены // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 2007. – С. 14–34.
118. Лучшев В.И., Никифоров В.В., Санин Б.И. Туляремия // Рос. мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 34–36.
119. Львов Д.К. Арбовирусные инфекции в субтропиках и на юге умеренного пояса СССР // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М.: Медицина, 1989. – С. 235–249.
120. Львов Д.К. Лихорадка Карши // Мед. вирусология / под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С. 557–558.
121. Львов Д.К. Новые и вновь возвращающиеся вирусные инфекции // Вопр. вирусологии. – 2000. – № 4. – С. 4–7.
122. Львов Д.К. Энцефалит Повассан // Мед. вирусология / под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С. 555–557.
123. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе // Вопр. вирусологии. – 2007. – № 5. – С. 26–30.
124. Ляпина О.В., Громашевский В.Л., Прилипов А.Г. Организация генома вируса Карши (штамм LEIV2247 Uz) и его филогенетические взаимоотношения с представителями рода *Flavivirus* // Молекулярная генетика, микробиология, вирусология. – 2006. – № 4. – С. 28–32.
125. Малеев В.В. Обзор европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – № 2. – С. 130–153.
126. Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.М., Черенов И.В. Крымская геморрагическая лихорадка. – М.; Астрахань: Изд-во АГМА, 2003. – 120 с.
127. Малов И.В. Клещевой энцефалит // Инфекционные болезни: Нац. руководство / под ред. Н.Д. Ющука. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – С. 896–906.
128. Малов И.В., Аутов К.А., Тарбеев А.К. Клиническая характеристика клещевого боррелиоза // Журн. инфекционной патологии. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 10–17.
129. Малов И.В., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. и др. Визуализированные тестовые задания по инфекционным болезням / под ред. Н.Д. Ющука. – Иркутск, 2007.
130. Малькова М.Г., Сидоров Г.Н., Богданов И.И. и др. Животные Омской области: Млекопитающие. – Омск, 2003. – 271 с.
131. Малькова М.Г., Якименко В.В., Танцев А.К. и др. Изменение границ ареалов пастбищных иксодовых клещей на территории Западной Сибири: Возможные причины и последствия // Нац. приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 55–56.
132. Марков А.П., Лопырев И.В., Ирхин А.И. и др. Мелкие млекопитающие как резервуарные хозяева бактерий рода *Bartonella* на юге Московской области // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2006. – № 4. – С. 8–12.

133. *Медяников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И., Здановская Н.И.* К вопросу об этиологии гранулоцитарного эрлихиоза человека на Дальнем Востоке России // Тихоокеанский мед. журн. – 2001. – № 2 (7). – С. 126.
134. *Михайлов Г.И.* К эпидемиологии острой инфекционной геморрагической болезни // Клин. медицина. – 1946. – Т. 24, вып. 6. – С. 67–69.
135. *Надеждина М.В., Митяшина М.В., Махнева Н.А. и др.* Когнитивные нарушения в структуре клинических синдромов позднего клещевого боррелиоза // Урал. мед. журн. – 2011. – № 02-80. – С. 36–41.
136. *Нафеев А.А., Савельева Н.В., Сibaева Э.И.* Лабораторные исследования в диагностике природно-очаговых инфекций // Клин. лабораторная диагностика. – 2011. – № 5. – С. 52–53.
137. *Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б.* Генетические варианты *Borrelia garinii* – широко распространенного евразийского возбудителя заболеваний группы иксодовых клещевых боррелиозов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2010. – № 3. – С. 7–12.
138. *Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. и др.* Микроорганизмы порядка Rickettsiales у таежного клеща (*Ixodes persulcatus sch.*) в Предуралье // Вестн. РАМН. – 2008. – № 7. – С. 47–50.
139. *Общая и частная вирусология* / под ред. В.М. Жданова, С.Я. Гайдамович. – М.: Медицина, 1982. – Т. 2. – 520 с.
140. *Олсуфьев Н.Г.* Вопросы эпидемиологии и профилактики туляремии. – М.: Гос. изд-во мед. литературы, 1958. – 186 с.
141. *Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н.* Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. – М.: Медицина, 1970. – 272 с.
142. *Панов А.Г.* Клещевой энцефалит. – Л., 1956. – 282 с.
143. *Панов А.Г., Ильенко В.И., Команденко Н.И.* Некоторые патогенетические механизмы прогрессивных форм клещевого энцефалита // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. – 1977. – № 2. – С. 161–166.
144. *Пеньевская Н.А.* Индикация вируса клещевого энцефалита в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования техники экстренной профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 23 с.
145. *Пеньевская Н.А., Злобин В.И.* Экстренная профилактика клещевого энцефалита с помощью гомологичного специфического иммуноглобулина: Теория и практика // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 3. – С. 81–89.
146. *Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. и др.* Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 38–44.
147. *Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. и др.* Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: Клиника и диагностика // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 5. – С. 45–54.
148. *Платонов А.Е., Малеев В.В., Санникова И.В. и др.* Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: Вопросы патогенеза и лечения // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6. – С. 54–58.

149. *Плетнев А.Г., Ямщиков В.Ф., Блинов В.М.* Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // *Биоорганическая химия.* – 1989. – Т. 15, № 11. – С. 1504–1521.
150. *Погодина В.В.* Актуальные проблемы клещевого энцефалита на современном этапе // *Мед. вирусология / Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова.* – М., 2013. – Т. 17. – С. 11–15.
151. *Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С. и др.* Иммунологические и некоторые этиологические аспекты изучения серотипа Айна/1448 вируса КЭ // *Вопр. вирусологии.* – 1981. – № 6. – С. 735–741.
152. *Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др.* Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // *Вопр. вирусологии.* – 2013. – № 2. – С. 33–37.
153. *Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А.* Хронический клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, 1986. – 233 с.
154. *Попонникова Т.В., Пиневич О.С.* Современные особенности клещевых микст-инфекций у детей в Кемеровской области // *Нац. приоритеты России.* – 2009. – № 2. – С. 190–191.
155. *Притулина Ю.Г., Саломахин Г.Г., Целиковский А.В., Стрыгин О.П.* Клинико-эпидемиологические особенности природно-очаговых заболеваний в Воронежской области // *Дальневосточный журн. инфекционной патологии.* – 2010. – № 17. – С. 173–177.
156. *Пчелкина А.А. и др.* О сочетанных очагах Ку-рикетсиоза и клещевого сыпного тифа Северной Азии на территории Туркмении // *Здравоохранение Туркменистана.* – 1968. – № 12. – С. 18–22.
157. *Рар В.А., Епихина Т.И., Боляхина С.А.* Распространенность и генетическое разнообразие бабезий на территории Северного Урала, Западной Сибири и Дальнего Востока // *Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами в Сибирском регионе.* – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 296–308.
158. *Ратникова Л.И., Тер-Багдосарян Л.В., Миронов И.Л.* Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2002. – № 5. – С. 41–45.
159. *Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С.* Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области // *Вестн. УГМА.* – Екатеринбург, 2010. – № 21. – С. 125–132.
160. *Романцов М.Г., Галимзянов Х.М., Локтева О.М. и др.* Экспериментальная и клиническая оценка эффективности терапии арбовирусных инфекций // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2012. – Т. 57, № 7–8. – С. 12–22.
161. *Рудаков Н.В., Богданов И.И.* Типология природных очагов клещевого риккетсиоза // *Мед. паразитология и паразитологические болезни.* – 1994. – № 4. – С. 42–45.
162. *Рудаков Н.В., Матущенко А.А., Шпынов С.Н. и др.* Новые и возвращающиеся природно-очаговые инфекции: Концепция и некоторые результаты изучения // *Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологиче-*

ского благополучия населения: Материалы Второй региональной научн.-практ. конф., посвященной 80-летию ОГМА. – Омск, 2001. – С. 265–269.

163. *Рудаков Н.В., Матущенко А.А., Шпынов С.Н., Рудакова С.А.* Новые и возвращающиеся природно-очаговые инфекции: Теоретические и прикладные аспекты проблемы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – № 4, т. 2. – С. 16–19.

164. *Рудаков Н.В., Оберт А.С.* Клещевой риккетсиоз. – Омск, 2001. – 120 с.

165. *Рудаков Н.В., Оберт А.С., Калмин О.Б. и др.* Новые и возвращающиеся природно-очаговые инфекции и лабораторная верификация гранулоцитарного эрлихиоза в Алтайском крае // Материалы научн.-практ. конф. «Природные и антропогенные предпосылки состояния здоровья населения Сибири». – Барнаул, 2001. – С. 47–50.

166. *Рудаков Н.В., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н.* М.С. Шайман – основатель Омской школы риккетсиологов // Актуальные вопросы здоровья населения Сибири: гигиенические и эпидемиологические аспекты: Материалы 6-й межрегиональной научн.-практ. конф. – Омск, 2006. – С. 10–13.

167. *Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Березкина Г.В. и др.* Первые результаты изучения бартоanelезов в Омской области // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Материалы 7-й межрегиональной научн.-практ. конф. – Омск, 2007. – Т. 1. – С. 340–344.

168. *Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А.* Современное представление о клещевом риккетсиозе // Журн. инфекционной патологии. – 1996. – Т. 3, № 4. – С. 64–69.

169. *Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е. и др.* Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. – Омск: ИЦ «Омский научн. вестн», 2012. – 288 с.

170. *Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е. и др.* Учение о риккетсиях и риккетсиозах // Бюл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 86–92.

171. *Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е. и др.* Фундаментальные и прикладные аспекты изучения риккетсиозов и сочетанных инфекций в России // Сиб. мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 5–8.

172. *Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С.* Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. – Омск: ИЦ «Омский научн. вестн.», 2011. – 232 с.

173. *Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Ястребов В.К. и др.* Современное состояние проблемы риккетсиозов в России и новые подходы к классификации болезней, вызванных риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки // Бюл. СО РАМН. – 2012. – № 5-1. – С. 109–113.

174. *Рудакова С.А.* Актуальные аспекты природной очаговости иксодовых клещевых боррелиозов в Западной Сибири // Нац. приоритеты России. – 2009. – № 2 (2). – С. 46–48.

175. *Руднев Г.П.* Антропозоозы. – М.: Медицина, 1970. – 328 с.

176. *Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. акад. РАН Д.К. Львова.* – М.: МИА, 2013. – 1200 с.

177. *Руководство по зоонозам / под ред. В.И. Покровского.* – Л., 1983. – 320 с.



178. *Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2011. – Кн. 1. – 664 с.*
179. *Савченко С.П.* Эпидемиологические особенности крымской геморрагической лихорадки в Республике Калмыкия за период 2000–2011 гг. // *Инфекция и иммунитет: Материалы X съезда Всерос. научн. об-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 191.*
180. *Санникова И.В.* Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 48 с.
181. *Сафронов П.В., Нетесов С.В., Микрюкова Т.В. и др.* Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность белков вируса клещевого энцефалита штамма 205 // *Молекулярная генетика, микробиология, вирусология. – 1991. – № 4. – С. 23–29.*
182. *Серегин С.В., Петрова И.Д., Вышемирский О.И. и др.* Изучение генетической вариабельности штаммов вируса крымской-конго геморрагической лихорадки, циркулирующих в России и странах Средней Азии // *Арбовирусы и арбовирусные инфекции: Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научн.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». – Астрахань, 2006. – С. 52–56.*
183. *Скрипченко Н.В., Балинова А.А.* Клинико-лабораторные особенности иксодового боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, у детей // *Журн. инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 35–39.*
184. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П.* Клещевые инфекции у детей. – М.: Медицина, 2008. – 424 с.
185. *Смирнова С.Е.* Крымская-конго геморрагическая лихорадка. – М.: АТиСО, 2007. – 304 с.
186. *Соловей Н.В., Щерба В.В., Карнов И.А. и др.* Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: Миф и реальность с позиций доказательной медицины // *Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 55–63.*
187. *Сомов Г.П.* Некоторые итоги изучения возбудителя клещевого риккетсиоза Северной Азии в Приморском крае // *Тр. Владивостокского НИИЭМ. – 1969. – Вып. 4. – С. 38–44.*
188. *Субботин А., Семенов В., Соколов В., Этенко Д.* Основные клинические проявления смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции у взрослых // *Врач. – 2011. – № 13. – С. 62–64.*
189. *Тагильцев А.А., Тарасевич Л.Н.* Членистоногие убежищного комплекса в природных очагах арбовирусных инфекций. – Новосибирск: Наука, 1982. – 229 с.
190. *Тарасевич И.В.* Астраханская пятнистая лихорадка. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
191. *Тарасевич И.В., Панфилова С.С., Фетисова Н.Ф.* Экологическая география риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки // *Итоги науки и техники. Сер. Мед. география. – М., 1977. – Т. 8. – С. 6–121.*



192. *Telford S.R. III, Коренберг Э.И., Goethert H.K. и др.* Выявление в России природных очагов бабезиоза и гранулоцитарного эрлихиоза // Журн. микробиологии. – 2002. – № 6. – С. 21–25.
193. *Терехина Л.Л., Романова Л.Ю.* Возможности выявления РНК вируса омыской геморрагической лихорадки с помощью универсальных для флавивирусов праймеров и тест-систем для диагностики ВКЭ // Мед. вирусология: Тр. Ин-та полиомиелита и вирусного энцефалита РАМН. – М., 2008. – Т. 25. – С. 151–157.
194. *Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В. и др.* Гранулоцитарный анаплазмоз человека и микст-инфекция с иксодовым клещевым боррелиозом // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 21–27.
195. *Ткачев С.Е., Тикунов А.Ю., Бабкин И.В. и др.* Обнаружение вируса Кемерово в различных регионах Западной Сибири // Мед. вирусология. – 2013. – Т. 17. – С. 37.
196. *Ткаченко Е.А., Бадалов М.Е., Бутенко А.М. и др.* Изучение иммуногенной активности убитой мозговой вакцины против крымской геморрагической лихорадки // Вирусные геморрагические лихорадки. – М., 1971. – С. 119–129.
197. *Урываев Л.В.* Семейство Reoviridae // Общая и частная вирусология. – М.: Медицина, 1982. – Т. 2. – С. 23–48.
198. *Урываев Л.В., Львов Д.К.* Реовирусы (Reoviridae) // Мед. вирусология / под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С. 202–206.
199. *Усков А.Н.* Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 44 с.
200. *Утенкова Е.О.* Исходы иксодовых клещевых боррелиозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 31–35.
201. *Утенкова Е.О., Любезнова О.Н.* Особенности эпидемиологии клещевого энцефалита на севере Волго-Вятского региона // Нац. приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 94–96.
202. *Утенкова Е.О., Ястребов В.К.* Современные особенности эпидемиологии клещевого энцефалита в Кировской области // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе: Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН. – М., 2003. – С. 32–33.
203. *Хабудаев В.А.* Клинико-патогенетические аспекты Лайм-боррелиоза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 145 с.
204. *Хазова Т.Г., Зверева Н.Г., Якимова Е.С.* Современное состояние паразитарных систем природно-очаговых инфекций в Красноярском крае // Национальные приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 79–81.
205. *Хайнц Ф., Хольцман Х., Эссел А., Кундт М.* Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. – 2008. – № 2. – С. 19–27.
206. *Харламова Ф.С., Гусева Н.А., Егорова Н.Ю. и др.* Бартонеллез у детей // Дет. инфекции. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 9–14.
207. *Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В. и др.* Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии // Вопр. вирусологии. – 2010. – № 3. – С. 27–32.

208. *Ходукин Н.И., Хозинский В.И., Финогенова Е.В., Каменштейн И.С.* Эпидемиологические наблюдения над геморрагической лихорадкой в Узбекистане // *Вопр. краевой патологии: Сб. научн. тр. – Ташкент, 1952. – Вып. 2. – С. 7–33.*
209. *Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л.* Инфекционные поражения нервной системы: Вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для многопрофильных стационаров. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 448 с.
210. *Цыганков Г.М.* Клиника дальневосточного клещевого сыпного тифа // *Клин. медицина. – 1948. – № 6. – С. 69–76.*
211. *Чернов И.В., Галимзянов Х.М., Романцов М.Г. и др.* Оценка эффективности противовирусных средств в терапии крымской геморрагической лихорадки // *Клин. медицина. – 2012. – Т. 90, № 4. – С. 59–62.*
212. *Чумаков М.П.* Вирусные геморрагические лихорадки: Научн. обзор. – М., 1979. – 190 с.
213. *Чумаков М.П.* К итогам экспедиции Института неврологии по изучению омской геморрагической лихорадки (ОГЛ) // *Вестн. АМН СССР. – 1948. – № 2. – С. 19–26.*
214. *Чумаков М.П.* Материалы Института неврологии АМН СССР по изучению омской геморрагической лихорадки // *Вестн. АМН СССР. – 1949. – № 3. – С. 21–27.*
215. *Чумаков М.П.* Новая вирусная болезнь – крымская геморрагическая лихорадка // *Бюл. Ин-та неврологии. – 1946. – № 2. – С. 1–3.*
216. *Чумаков М.П.* Новая вирусная болезнь – крымская геморрагическая лихорадка // *Новости медицины: Вирусные болезни. – М., 1947. – Вып. 4. – С. 9–11.*
217. *Чумаков М.П., Бутенко А.М., Смирнова С.Е. и др.* Антигенные отношения между штаммами вируса крымской геморрагической лихорадки, выделенных в разных географических районах // *Материалы XVI научн. сессии ИПВЭ АМН СССР. – М., 1969. – Вып. 2. – С. 151–152.*
218. *Чумаков М.П., Рубин С.Г., Линева М.Б.* Три антигенных типа вируса клещевого энцефалита, их зависимость от основных видов клещей-переносчиков и географическое распространение // *Вопр. мед. вирусологии. – М., 1975. – С. 371–375.*
219. *Чунихин С.П., Стефуткина Л.Ф., Королев М.Б. и др.* Половая передача вируса клещевого энцефалита у иксодовых клещей (Ixodidae) // *Паразитология. – 1983. – Т. 17, № 3. – С. 214–217.*
220. *Шайман М.С.* Выделение возбудителя клещевого сыпного тифа Северной Азии от таежного клеща в Новосибирской области // *Вопр. эпидемиологии и профилактики клещевого энцефалита, природно-очаговых риккетсиозов, туляремии, лептоспирозов. – Омск, 1961. – С. 81–83.*
221. *Шайман М.С.* Новые данные об эндемических риккетсиозах Алтайского края // *Тез. докл. Владивостокского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. – Владивосток, 1966. – С. 77–78.*
222. *Шаповал А.Н.* Клещевой энцефалит. – Л., 1980. – 225 с.
223. *Шашина Н.И., Германт О.М.* Современные средства и методы дезинфекционной профилактики клещевых инфекций // *Журн. инфекционной патологии. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 63–64.*

224. Шихин А.В., Баженова И.В., Романенко В.Н. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Томской области // Нац. приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 69–70.

225. Шпынов С.Н. Генотипирование риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, выявленных в России и Казахстане // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 3. – С. 20–24.

226. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Матущенко А.А. и др. Выявление геноварианта *R. aeschlimannii* в клещах *Hyalomma marginatum marginatum*, собранных в очаге крымской-конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // Омский научн. вестн. – 2006. – № 1 (35). – С. 101–103.

227. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Тарасевич И.В. и др. Новые данные о распространении *Rickettsia slovaca* в Евразии // Природно-очаговые болезни человека: Республиканский сб. научн. работ, посвященный 80-летию Омского НИИПИ. – Омск, 2001. – С. 80–83.

228. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Тарасевич И.В., Танкибаев М.А. Генотипирование риккетсий и эрлихий в иксодовых клещах в России и Казахстане // Генодиагностика инфекционных заболеваний: Сб. тез. 4-й Всерос. научн.-практ. конф. – М., 2002. – С. 256–257.

229. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К. и др. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 23–27.

230. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К. и др. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане // Мед. паразитология. – 2004. – № 2. – С. 10–14.

231. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К. и др. Первое выявление *Rickettsia heilongjiangensis* в клещах *Haemaphysalis concinna* в России // ЗНиСО. – 2003. – № 12 (129). – С. 16–20.

232. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление эрлихий в клещах *Ixodes persulcatus* на Урале и в Азиатской части России // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – № 4, Т. 2. – С. 139–141.

233. Щучинова Л.Д., Козлова И.В., Злобин В.И. Ведущая роль клещей рода *Dermacentor* в поддержании природных очагов клещевого энцефалита в Республике Алтай // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 6. – С. 16–20.

234. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням / ВУНМЦ. – М., 1999. – Т. 1: Системный клещевой боррелиоз. – С. 205–219.

235. Якименко В.В. Вирус омской геморрагической лихорадки: Эпидемиологические и клинические аспекты // Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе / под ред. В.В. Власова, В.Е. Репина. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 279–295.

236. Якименко В.В. Результаты изучения взаимоотношений вирусов комплекса клещевого энцефалита и гамазовых клещей *Androlaelaps casalis* в эксперименте // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1996. – С. 115–122.

237. Якименко В.В., Тузовский П.В., Калмин О.Б. и др. Водяные клещи Hydracnidae юга Западной Сибири в связи с их участием в циркуляции арбовирусов // Паразитология. – 1997. – Т. 31, № 5. – С. 414–426.
238. Ястребов В.К. Изменения нозоареалов и особенности эпидемиологии клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Сибири // Клещевой энцефалит. – Владивосток, 2002. – С. 130–136.
239. Ястребов В.К. Современные нозоареалы клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Сибири // Бюл. сиб. мед. – 2006. – Т. 5, Прил. 1. – С. 131–136.
240. Ястребов В.К. Установление спонтанной зараженности клещей *Haemaphysalis concinna* Koch. риккетсиями *D. sibiricus* в Алтайском крае // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1969. – № 1. – С. 105–106.
241. Ястребов В.К., Якименко В.В. История открытия вируса омской геморрагической лихорадки и современные результаты исследований по экологии и молекулярной эпидемиологии возбудителя // Мед. вирусология. – 2013. – Т. 27 (1). – С. 16–24.
242. Acosta M.E., Ender P.T., Smith E.M., Jahre J.A. Babesia microti infection, Eastern Pennsylvania, USA // Emerg. Infect Dis. – 2013. – Vol. 19, N 7. – P. 1105–1107.
243. Adhikari Prabha M.R., Prabhu M.G., Raghuveer C.V. et al. Clinical study of 100 cases of Kyasanur Forest disease with clinicopathological correlation // Indian J. Med. Sci. – 1993 May. – Vol. 47 (5). – P. 124–130.
244. Aguero-Rosenfeld M.E., Horowitz H.W., Wormser G.P. Human granulocytic ehrlichiosis: A case series from a medical center in New York State // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 125. – P. 904–908.
245. Aguilar-Delfin I., Wettstein P.J., Persing D.H. Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12 and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – P. 2002–2008.
246. Alekseev A.N., Dubinina H.V., Van de Pol I., Schouls L.M. Identification of *Ehrlichia* spp. and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* ticks in the Baltic regions of Russia // J. Clin. Microbiol. – 2001. – N 39. – P. 2237–2242.
247. Alekseev A.N., Semenov A.V., Dubinina H.V. Evidence of *Babesia microti* infection in multi-infected *Ixodes persulcatus* ticks in Russia // Exp. Appl. Acarol. – 2003. – Vol. 29. – P. 345–353.
248. Anderson B.E., Dawson J.E., Jones D.C., Wilson K.H. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29. – P. 2838–2842.
249. Anderson B.E., Greene C.E., Jones D.C., Dawson J.E. *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1992. – Vol. 42. – P. 299–302.
250. Anderson B.E., Neuman M.A. *Bartonella* spp. as emerging human pathogen // Clin. Microbiol. Rev. – 1991. – Vol. 10. – P. 203–219.
251. Angelakis E., Billiter S., Breitschwerdt E.B. et al. Potential for tick-borne bartonellosis // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 3. – P. 385–391.
252. Auwaerter P.G., Melia M.T. Bullying *Borrelia*: When the culture of science is under attack // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. – 2012. – Vol. 123. – P. 79–89, discussion; 89–90.

253. Azad A.F., Radulovic S., Higgins J.A. et al. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations // Emerg. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 3. – P. 319–327.
254. Babes V. Sur l'hémoglobinurie bactérienne du boeuf // Compt. Rend. Acad. Sci. Ser. 3 Sci. vic. – 1888. – Vol. 107. – P. 692–694.
255. Baird R.W., Lloyd M., Stenos J. et al. Characterization and comparison of Australian human spotted fever group rickettsiae // J. Clin. Microbiol. – 1992. – Vol. 30. – P. 2896–2902.
256. Baker P.J. Chronic Lyme disease: In defense of the scientific enterprise // Faseb. J. off Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. – 2010. – Vol. 24 (11). – P. 4175–4177.
257. Bakken J.S., Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis // Infect. Dis. Clin. – 2008. – Vol. 22. – P. 433–448.
258. Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M. et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? // JAMA. – 1994. – Vol. 272 (3). – P. 212–218.
259. Beati L., Kelly P.J., Matthewman L.A. et al. Prevalence of rickettsia-like organisms and spotted fever group rickettsiae in ticks (Acari: Ixodidae) from Zimbabwe // J. Med. Entomol. – 1995. – Vol. 32. – P. 787–792.
260. Beati L., Meskini M., Thiers B., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1997. – N 47. – P. 548–554.
261. Beninati T., Lo N., Noda H. et al. First detection of spotted fever group rickettsiae in *Ixodes ricinus* from Italy // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 893–986.
262. Bente D.A., Forester N.L., Watts D.M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // Antiviral Res. – 2013. – Vol. 29. – P. 166–169.
263. Birtles R.J., Harrison T.G., Saunders N.A., Molyneux D.H. Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1995. – N 45. – P. 1–8.
264. Bjorsdorff A., Berglund J., Kristiansen B.E. et al. Varying clinical picture and course of human granulocytic ehrlichiosis. Twelve Scandinavian cases of the new tick-borne zoonosis are presented // Lakartidningen. – 1999. – Vol. 96. – P. 4200–4204.
265. Blanco J.R., Oteo J.A. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe // Clin. Microbiol. Infect. – 2002. – N 8. – P. 763–772.
266. Bloch C., Friedl A., Zucol F. et al. Fever and lymphadenopathy. Report of 4 cases of tularemia // Internist (Berl). – 2013. – Vol. 54, N 4. – P. 491–497.
267. Bogovic P., Lotric-Furlan S., Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: Clinical signs and symptoms // Travel Med. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 246–250.
268. Botelho-Nevers E., Socolovschi C., Raoult D., Parola P. Treatment of *Rickettsia* spp. Infections: A review // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2012. – Vol. 10, N 12. – P. 1425–1437.
269. Bouyer D.H., Stenos J., Crocquet-Valdes P. et al. *Rickettsia felis*: Molecular characterization of a new member of the spotted fever group // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2001. – N 51. – P. 339–347.



270. Bozeman F.M., Elisberg B.L., Humphries J.W. et al. Serologic evidence of *Rickettsia Canada* infection of man // J. Infect. Dis. – 1970. – Vol. 121. – P. 367–371.
271. Brakoulias V. Lyme disease or a complication of delusional parasitosis? // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2013, Jul 11. – P. 168–175.
272. Breischwerdt E.B., Kordick D.L. Bartonella infection in animals: Carriership, reservoir potential, pathogenicity and zoonotic potential for human infection // Clin. Microb. Rev. – 2000, July. – P. 428–438.
273. Breitschwerdt E.B., Maggi R.G., Nicholson W.L. et al. Bartonella sp. bacteremia in patients with neurological and neurocognitive dysfunction // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46. – P. 2856–2861.
274. Brenner D.J., Hollis D.G., Moss C.W. et al. Proposal of *Afipia* gen. nov., with *Afipia felis* sp. nov. (formerly the cat scratch disease bacillus), *Afipia clevelandensis* sp. nov. (formerly the Cleveland Clinic Foundation strain), *Afipia broomeae* sp. nov., and three unnamed genospecies // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29 (11). – P. 2450–2460.
275. Brenner D.J., O'Connor S.P., Winkler H.H., Steigerwalt A.G. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales* // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1993. – Vol. 43. – P. 777–786.
276. Brezina R.J., Řeháček J., Majorska M. Two strains of rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever group recovered from *Dermacentor marginatus* in Czechoslovakia. Results of preliminary serological identification // Acta virol. – 1969. – Vol. 13. – P. 142–145.
277. Brouqui P. Chronic Bartonella quintana bacteremia in homeless patients // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 184–189.
278. Brouqui P. Ehrlichiosis in Europe // In: Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium / eds. D. Raoult, P. Brouqui. – Paris: Elsevier, 1999. – P. 220–232.
279. Burgdorfer W. A review of Rocky Mountain spotted fever (tick-borne typhus) its agent, and its tick vectors in the United States // J. Med. Entomol. – 1975. – Vol. 11. – P. 269–278.
280. Bush J.B., Isaäcson M., Mohamed A.S. et al. Human babesiosis – a preliminary report of 2 suspected cases in South Africa // S. Afr. Med. J. – 1990. – Vol. 78. – P. 699.
281. Calisher C.H., Karabatsos N., Dalrimple J. et al. Antigenic-relationships between Flavivirus as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera // J. Gen. Virol. – 1989. – Vol. 70. – P. 37–43.
282. Calisher C.H. Family Bunyaviridae // Arch. Virol. – 1991. – Suppl. 2. – P. 273–283.
283. Cao W.-C., Zhao Q.-M., Zhang P.-H. et al. Granulocytic ehrlichiae in *Ixodes persulcatus* ticks from an area in China where Lyme disease is endemic // J. Clin. Microbiol. – 2000. – N 38. – P. 4208–4210.
284. Carter P.J. Potent antibody therapeutics by design // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 6 (5). – P. 343–357.
285. Casadevall A., Dadachova E., Pirofski L.A. Passive antibody therapy for infectious diseases // Nat. Rev. Microbiol. – 2004. – Vol. 2 (9). – P. 695–703.



286. *Casals J.* Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and fever-Congo virus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1969. – Vol. 131. – P. 233–236.
287. *Cazorla C., Enea M., Lucht F., Raoult D.* First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9. – P. 135.
288. *Ceylan B., Calica A., Ak O. et al.* Ribavirin is not effective against Crimean-Congo hemorrhagic fever: Observations from the Turkish experience // *Int. J. Infect. Dis.* – 2013, Jun 14, pii: S1201-9712(13)001. – P. 84–87.
289. *Charrel R.N., Fagbo S., Moureau G. et al.* Alkhurma hemorrhagic fever virus in *Ornithodoros savignyi* ticks // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 153–155.
290. *Chen S.-M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H.* Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease // *J. Clin. Microbiol.* – 1994. – N 32. – P. 589–595.
291. *Childs J.E., McQuiston J., Sumner J.W. et al.* Human monocytic ehrlichiosis due to *Ehrlichia chaffeensis*: How do we count the cases? // In: *Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium* / eds. D. Raoult, P. Brouqui. – Paris: Elsevier, 1999. – P. 220–232.
292. *Chmielewski T., Podsiadly E., Tylewska-Wierzbanowska S.* *Rickettsia* spp. in ticks, Poland // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 486–488.
293. *Chomel B.* Tick-borne infections in dogs – an emerging infectious threat // *Vet. Parasitol.* – 2011. – Vol. 15, N 179. – P. 294–301.
294. *Chung M.N., Lee S.H., Kim M.J. et al.* Japanese spotted fever, South Korea // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12 (7). – P. 1122–1124.
295. *Clark K.L., Leydet B., Hartman S.* Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA // *Open Neurol. J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 158–178.
296. *Clarke D.H.* Antigenic analysis of strains group B arthropod-borne viruses by antibody absorption // *J. Exp. Med.* – 1960. – N 1. – P. 21.
297. *Clyde D.F., Gilman R.H., McCarthy V.C.* Antimalarial effects of clindamycin in man // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1975. – N 24. – P. 369–370.
298. *Connolly-Andersen A.M., Moll G., Andersson C. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85 (15). – P. 7766–7774.
299. *Conor A., Bruch A.* Une fièvre éruptive observe en Tunisie // *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filial.* – 1910. – N 8. – P. 492–496.
300. *Cotté V., Bonnet S., Le-Rhun D. et al.* Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus* // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1074–1080.
301. *Cowdry E.V.* Studies on the aetiology of heartwater. 1. Observation of a rickettsia, *Rickettsia ruminantium* (n.sp.) in the tissues of infected animals // *J. Exp. Med.* – 1925. – Vol. 42. – P. 231–252.
302. *Cragum W.C., Bartlett B.L., Elliset M.W. et al.* The expanding spectrum of eschar-associated rickettsioses in the United States // *Arch. Dermatol.* – 2010. – Vol. 146 (6). – P. 641–648.
303. *Cross J.T., Penn R.L.* *Francisella tularensis* (Tularemia) // *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. / Eds. G.L. Mandell, J.E. Bennet, R. Dolan. – N.Y.: Churchill Livingstone, Inc., 2000. – P. 2393–2402.

304. Dawson J.E., Anderson B.E., Fishbein D.B. et al. Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis // J. Clin. Microbiol. – 1991. – N 29. – P. 2741–2745.
305. Dawson J.E., Ewing S.A., Davidson W.R. et al. Human monocytotropic ehrlichiosis // Tick-borne diseases of humans / eds. by J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – 399 p.
306. Debre R., Lamy M., Jammot M. et al. La maladie des griffes de chat // Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. – 1950. – Vol. 66. – P. 76–79.
307. Dellacasagrande J., Ghigo E., Capo C. et al. Coxiella burnetii survives in monocytes from Q fever endocarditis: Involvement of tumor necrosis factor // Infect. and Immun. – 2000. – Vol. 68, N 1. – P. 160–164.
308. Demina T.V., Dzhiyev Yu.P., Verkhozina M.M. et al. Genotyping and characterization of the geographical distribution of tick-borne encephalitis virus variants with a set of molecular probes // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 82. – P. 965–976.
309. Derdakova M., Beati L., Retko B. et al. Genetic variability within *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies established by PCR-strand conformation polymorphism analysis of the rrlA-rrlB intergenic spacer in *Ixodes ricinus* ticks from the Czech republic // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – Vol. 69, N 1. – P. 509–516.
310. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis, and laboratory investigation // Med. J. Aust. – 1937. – Vol. 2. – P. 281–299.
311. Dobec M., Golubic D., Punda-Polic V. et al. *Rickettsia helvetica* in *Dermacentor reticulatus* ticks // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15 (1) – P. 98–100.
312. Dobler G. Zoonotic tick-borne flaviviruses // Vet. Microbiol. – 2010 Jan 27. – Vol. 140 (3-4). – P. 221–228.
313. Donatien A., Lestoquard F. Existence en Algérie d'une *Rickettsia* du chien // Bull. Soc. Path. Exot. – 1935. – Vol. 28. – P. 418–419.
314. Dudman S.G., Vainio K. Intravenous immunoglobulin treatment // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2013 Apr 23. – Vol. 133 (8). – P. 826–827.
315. Duh D., Punda-Polic V., Avsic-Zupanc T. et al. *Rickettsia hoogstraalii* sp. nov., isolated from hard- and soft-bodied ticks // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2010. – N 60. – P. 977–984.
316. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P. et al. Reorganization of genera in families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*: Unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila* // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2001. – Vol. 51. – P. 2145–2165.
317. Dumler J.S., Dawson J.E., Walker D.H. Human ehrlichiosis: hematopathology and immunohistologic detection of *Ehrlichia chaffeensis* // Hum. Pathol. – 1993. – Vol. 24. – P. 391–396.
318. Dumler J.S., Walker D.H. Tick-borne ehrlichioses // Lancet Infect. Dis. – 2001. – Vol. 1. – P. 21–28.
319. Dumpis U., Crook D., Oksi J. Tick-borne encephalitis // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28. – P. 882–890.

320. *Dzhioev Y, Bukin Y, Paramonov A. et al.* Philogeographic analysis of populations of tick-borne encephalitis virus in the territory of Eurasia // XII Intern. Jena Symp. on tick-borne disease. Weimar, 21–23 March, 2013. – Abstract. – P. 82.

321. *Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X.* Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europa and Asia // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80. – P. 179–185.

322. *Elliot R.M., Bouloy M., Calisher C.H. et al.* Family Bunyaviridae // *Virus Taxonomy. Seventh Report of Intern. Comm. for the Taxonomy of Viruses* / eds. M.H.V. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al. – 2000. – P. 599–621.

323. *Enderlin G.L., Morales R.F., Cross J.T.* Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 19. – P. 42–47.

324. *Eng T.R., Harkess J.R., Fishbein D.B. et al.* Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States // *JAMA.* – 1988. – N 264. – P. 2251–2258.

325. *Engin A., Arslan S., Kizildag S. et al.* Toll-like receptor 8 and 9 polymorphisms in Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Microbes Infect.* – 2010. – Vol. 12 (12-13). – P. 1071–1078.

326. *Eskow E., Rao R.-VS., Mordechai E.* Concurrent infection of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*. Evidence for novel tick-borne disease complex // *Arch. Neurol.* – 2001. – Vol. 58. – P. 1357–1363.

327. *Ewing S.A., Dawson J.E., Kokan A.A. et al.* Experimental transmission of *Ehrlichia chaffeensis* (*Rickettsiales: Ehrlichieae*) among white-tailed deer by *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) // *J. Med. Entomol.* – 1995. – Vol. 32. – P. 368–374.

328. *Fan M.Y., Walker D.H., Liu Q.H. et al.* Rickettsial and serologic evidence for prevalent spotted fever rickettsiosis in Inner Mongolia // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1987. – Vol. 31. – P. 615–620.

329. *Fernandez-Soto P., Encinas Grandes A., Perz-Sanchez R.* *Rickettsia aeschlimanii* in Spain: Molecular evidence in *Hyalomma marginatum* and five other tick species that feed on humans // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9. – P. 889–890.

330. *Fishbein D.B., Dawson J.E., Robinson L.E.* Human ehrlichiosis in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 736–743.

331. *Fishbein D.B., Kemp A., Dawson J.E. et al.* Human Ehrlichiosis: prospective active surveillance in febrile hospitalized patients // *J. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 160, N 5. – P. 803–809.

332. *Font-Creus B., Bella-Cueto F., Espejo-Arenas E. et al.* Mediterranean spotted fever: A cooperative study of 227 cases // *Rev. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 7. – P. 635–642.

333. *Fournier P.E., Allobert C., Supputamongkol Y. et al.* An eruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42 – P. 816–818.

334. *Fournier P.E., Dumler S., Greub G. et al.* Gene sequence-based criteria for identification of new rickettsia isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, N 12. – P. 5456–5465.

335. Fournier P.E., Fujita H., Takada N., Raoult D. Genetic identification of rickettsiae isolated from ticks in Japan // J. Clin. Microbiol. – 2002 June. – Vol. 40 (6). – P. 2176–2181.
336. Fournier P.E., Grunnenberger F., Jaulhac B. et al. Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, eastern France // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 6. – P. 389–392.
337. Fournier P.E., Raoult D. Mediterranean Spotted Fever and other Tick-Borne Rickettsiosis // Tick-borne diseases of humans / eds. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – P. 302–327.
338. Fournier P.E., Roux V., Raoult D. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1998. – N 48. – P. 839–849.
339. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2006 Jul. – 56 (Pt 7). – P. 1673–1675.
340. Fujita H., Fournier P.E., Takada N. et al. *Rickettsia asiatica* sp. nov., isolated in Japan // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2006. – Vol. 56. – P. 2365–2368.
341. Fujita H., Watanabe Y., Ishikura M., Takada N. List of all isolates of spotted fever group *Rickettsiae* from ticks in Japan 1993–1998 // Ann. Rep. Ohara Hosp. – 1999. – Vol. 42. – P. 45–50.
342. Fukunaga M., Okada K., Nakao M. et al. Phylogenetic analysis of *Borrelia* species based on flagellin gene sequences and its application for molecular typing of Lyme disease borreliae // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1996. – Vol. 46 (4). – P. 898–905.
343. Fukunaga M., Takahashi Y., Tsuruta Y. et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1995. – Vol. 45. – P. 804–810.
344. Ganguly S., Mukhopadhyay S.K. Tick-borne ehrlichiosis infection in human beings // J. Vector Borne Dis. – 2008. – Vol. 45, N 4. – P. 273–280.
345. Garcia-Garcia J.C., Portillo A., Núñez M.J. et al. A patient from Argentina infected with *Rickettsia massiliae* // Am. J. Trop. Hyg. – 2010. – Vol. 82 (4). – P. 691–692.
346. Gilmore R.D., Gieplak W., Policastro P.F., Hackstadt T. The 120 kilodalton outer membrane protein (rOmpB) of *Rickettsia rickettsii* is encoded by unusually long open reading frame. Evidence for protein processing from a large precursor // Mol. Microbiol. – 1991. – N 5. – P. 2361–2370.
347. Gilmore R.D., Hackstadt T. DNA polymorphism in the conserved 190 kDa antigen gene repeat region among the spotted fever group rickettsiae // Biochem. et Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1097. – P. 77–80.
348. Gimenez D.F. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures // Stain Technol. – 1964. – Vol. 39. – P. 135–140.
349. Goodman J.L., Dennis D.T., Sonenshine D.E. Human granulocytic anaplasmosis (ehrlichiosis) // Tick-borne diseases of humans / eds. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – P. 218–238.
350. Golovljova I., Katargina O., Geller J. et al. Unique signature amino acid substitution in baltick tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBEV subtype // Int. J. Med. Microb. – 2008. – S1. – P. 108–120.

351. *Golovljova I., Vene S., Sjolander K.B. et al.* Characterization of tick-borne encephalitis virus from Estonia // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 580–588.
352. *Gordon W.S., Brownlee A., Wilson D.R.* Studies in louping ill, tick-borne fever and scrapie // *Proc. 3rd Int. Congr. Microbiol., NY.* – 1940. – P. 362–363.
353. *Gorenflot A., Moubri K., Precigout E. et al.* Human babesiosis // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1998. – N 92. – P. 489–501.
354. *Gould E.A., De Lamballerie X., De Zanolto A., Holmes E.C.* Flavivirus evolution // *Proc. of the 3rd Int. Conf. «Ticks and tick-borne Pathogens: into the 21st century».* – Bratislava, 2000. – P. 1–9.
355. *Grard G., Moureau G., Charrel R.N. et al.* Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenic determinants and taxonomy // *Virology* – 2007. – Vol. 361. – P. 80–92.
356. *Graves S.R., Unsworth N.B., Stenos J.* Rickettsioses in Australia // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1078. – P. 74–79.
357. *Halstead S.B.* Antibody, macrophages, virus infection, shock and hemorrhage: A pathogenic cascade // *Rev. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. 830–839.
358. *Harik N.S.* Tularemia: epidemiology, diagnosis, and treatment // *Pediatr. Ann.* – 2013. – Vol. 42, N 7. – P. 288–292.
359. *Harkess J.R., Ewing S.A., Crutcher J.M. et al.* Human ehrlichiosis in Oklahoma // *J. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 159. – P. 576–579.
360. *Hattwick M.A., O'Brien R.J., Hanson B.F.* Rocky Mountain spotted fever: epidemiology of an increasing problem // *Ann. Intern. Med.* – 1976. – Vol. 84. – P. 732.
361. *Hayasaka D., Ivanov L., Leonova G.N. et al.* Distribution and characterization of tick-borne encephalitis virus from Siberia and far-eastern Asia // *J. Gen. Virol.* – 2001. – Vol. 82, N 6. – P. 1319–1328.
362. *Hayasaka D., Suzuki Y., Kariwa H. et al.* Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-eastern Russia // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80, N 12. – P. 3127–3135.
363. *Hayes S.F., Nelson C.M., Goodman J.L.* The life cycle of *A. phagocytophilum* in human cells // In: *Tick-borne diseases of humans* / eds. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – 399 p.
364. *Heddle N.M., Liu Y., Barty R. et al.* Factors affecting the frequency of red blood cell outdates: An approach to establish benchmarking targets // *Transfusion.* – 2009. – Vol. 49 (2). – P. 219–226.
365. *Heinz F.X.* TBE in Central Europe: Immune responses, impact of vaccination and epidemiological changes // *XII Intern. Jena Symp. on Tick-Borne Dis., Abstracts.* – 2013. – P. 37.
366. *Heinz F.X., Collet M.S., Puteell R.H. et al.* Family Flaviviridae // *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Seventh Report of the Intern. Committee on Taxonomy of Viruses* / eds. M.H.V. van Regenmontel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al. – San Diego, California: Academic Press, 2000. – P. 858–878.
367. *Heinze D.M., Gould E.A., Forrester N.L.* Revisiting the clinical concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses using phylogenetic and biogeographic analyses // *J. Virol.* – 2012, doi: 10.1128/JVI. – 01013-12.



368. Herron M.J., Nelson C.M., Larson J. et al. Intracellular parasitism by the human granulocytic ehrlichiosis bacterium through the P-selectin ligand, PSGL-1 // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 1653–1656.
369. Herwaldt B.L., Caccit S., Gherlinzoni F. et al. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 942–948.
370. Hewson R., Chamberlain J., Miolet V. et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: Sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide // Virus Res. – 2004. – Vol. 102. – P. 185–189.
371. Hewson R., Gmyl A., Gmyl L. et al. Evidence of segment reassortment in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. – 2004. – Vol. 85. – P. 3059–3070.
372. Holbrook M.R. Kyasanur forest disease // Antiviral Res. – 2012 Dec. – Vol. 96 (3). – P. 353–362.
373. Hollis D.G., Weaver R.E., Steigerwalt A.G. et al. *Francisella philomiragia* comb. nov. (Formerly *Yersinia philomiragia*) and *Francisella tularensis* biogroup novicida (formerly *Francisella novicida*) associated with human disease // J. Clin. Microbiol. – 1989. – Vol. 27. – P. 1601–1608.
374. Homer M.J., Aguilar-Delfin I., Telford S.R. III et al. Babesiosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol. 13. – P. 451–469.
375. Homer M.J., Persing D.H. Human Babesiosis // Tick-borne diseases of humans / eds. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – P. 343–360.
376. Huber B., Escudero R., Busse H.J. et al. Description of *Francisella hispaniensis* sp. nov., isolated from human blood, reclassification of *Francisella novicida* (Larson et al. 1955) Olsufiev et al. 1959 as *Francisella tularensis* subsp. *novicida* comb. nov. and emended description of the genus *Francisella* // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2010. – Vol. 60. – P. 1887–1896.
377. Hudopisk N., Korva M., Janet E. et al. Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012 // Emerg. Infect. Dis. – 2013 May. – Vol. 19 (5). – P. 806–808.
378. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S. Babesiosis: recent insights into an ancient disease // Int. J. Parasitol. – 2008. – Vol. 38. – P. 1219–1237.
379. Ibarra V., Oteo J.A., Portillo A. et al. *Rickettsia slovaca* infection: DEBONEL/TIBOLA // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1078. – P. 206–214.
380. Ismail N., Bloch K.C., McBride J.W. Human ehrlichiosis and anaplasmosis // Clin. Lab. Med. – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 261–292.
381. Jaaskelainen A.E., Tikkakoski T., Uzcategui N.Y. et al. Siberian subtype tick borne encephalitis virus, Finland // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 1568–1571.
382. Jaaskelainen A.E., Tonteri E., Sironen T. et al. European subtype tick-borne encephalitis virus in *Ixodes persulcatus* ticks // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 323–325.
383. Giacomo V., Kelly P.J., Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate) // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2002. – Vol. 9 – P. 8–18.



384. James A.M., Liveris D., Wormser G.P. et al. Borrelia lonestari infection after a bite by an Amblyomma americanum tick // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 183. – P. 1810–1814.
385. Jiang J., Sangkasuwan V., Lerdtthusnee K. et al. Human infection with Rickettsia honei, Thailand // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11 (9). – P. 1473–1475.
386. Kalinová Z., Cisláková L., Halánová M. Ehrlichiosis/Anaplasmosis // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. – 2009. – Vol. 15, N 6. – P. 210–213.
387. Karlsson U., Bjoersdorff A., Massung R.F., Christensson B. Human granulocytic ehrlichiosis – a clinical case in Scandinavia // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 33 (1). – P. 73–74.
388. Kawahara M., Ito T., Suto C. et al. Comparison of Ehrlichia muris strains isolated from wild mice and ticks and serologic evidence of humans and animals with E. muris antigen // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P. 1123–1129.
389. Kawahara M., Rikihisa Y., Isogai E. et al. Ultrastructure and phylogenetic analysis of «Candidatus Neoehrlichia mikurensis» in the family Anaplasmataceae, isolated from wild rats and found in Ixodes ovatus ticks // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2004. – Vol. 54. – P. 1837–1843.
390. Kawahara M., Suto C., Rikihisa Y. Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – P. 89–96.
391. Keim P., Johansson A., Wagner D.M. Molecular epidemiology, evolution and ecology of Francisella // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1105. – P. 30–66.
392. Kelly P.J., Beati L., Matthewman L.A. et al. Rickettsia africae sp. nov., the etiological agent of African tick bite fever // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1996. – P. 611–614.
393. Kim J.Y., Cho S.H., Joo H.N. et al. First case of human babesiosis in Korea: detection and characterization of a novel type of Babesia sp. (KO1) similar to ovine babesia // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – P. 2084–2087.
394. Kim S.Y., Jeong Y.E., Yun S.M. et al. Molecular evidence for tick-borne encephalitis virus in ticks in South Korea // Med. Vet. Entomol. – 2009. – Vol. 23. – P. 15–20.
395. Kirkland K.B., Marcom D.J., Sexton J.S., Dumler D.H. Rocky Mountain spotted fever complicated by gangrene: Report of six cases and review // Clin. Infect. Dis. – 1993. – N 16. – P. 629–634.
396. Komitova R., Lakos A., Aleksandrov E. et al. A case of tick-transmitted lymphadenopathy in Bulgaria associated with Rickettsia slovaca // Scand. J. Infect. Dis. – Vol. 35. – P. 213.
397. Korenberg E.I., Kovalevskii Yu.V. Variations in parameters affecting risk of human disease due to TBE virus // Folia Parasitol. – 1995. – Vol. 42. – P. 307–312.
398. Krause P.J., McKay K., Thompson C.A. et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tick-borne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme diseases // Clin. Infect. Dis. – 2002. – N 34. – P. 1184–1191.
399. Kunze U. Tick-borne encephalitis – a notifiable disease: Report of the 15th Annual Meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE) // Ticks & Tick-Borne Dis. – 2013 Jun 12. – pii: S1877.
400. Labuda M., Jons L.D., Williams T. et al. Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between co-feeding ticks // J. Med. Entomol. – 1993. – Vol. 30. – P. 295–299.

401. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy – a new rickettsial disease? // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1006.
402. Lakos A., Raoult D. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a *Rickettsia slovaca* infection // Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium. Marseille. – 1999. – P. 258–261.
403. Lantos P.M. Chronic Lyme disease: the controversies and the science // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2011. – Vol. 9 (7). – P. 787–797.
404. Lenoir A.A. Granulomatous hepatitis associated with cat-scratch disease // Lancet. – 1988. – P. 960–963.
405. Lepidi H., Bunnell J.E., Martin M.E. et al. Comparative pathology, and immunohistology associated with clinical illness after *Ehrlichia phagocytophila* – group infections // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2000. – Vol. 62. – P. 29–37.
406. Lotric-Furlan S., Petrovec M., Zupanc T.A. et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: Clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 27. – P. 424–428.
407. Lou D., Wu Y.M., Wang B. et al. A new member of the spotted fever group of rickettsiae – *Rickettsia heilongjiangii* // Chin. J. Microbiol. Immunol. – 1985. – N 5. – P. 250–253.
408. Lu Z., Druker M., Liang G. Tick-borne encephalitis in mainland China // Vector Borne Zoon. Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 713–720.
409. Lucey D., Dolan M.J., Moss C.W. et al. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: Implication for therapy and new epidemiologic associations // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14. – P. 683–688.
410. Lundkvist A., Vene S., Golovljova I. et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Latvia: Evidence for co-circulation of three distinct subtypes // J. Med. Virol. – 2001. – Vol. 65. – P. 730–735.
411. Lvov D.K., Neronov V.M., Gromashevsky V.L. et al. Karshi virus – a new Flavivirus (Togaviridae) isolated from *Ornithodoros paoillipes* (Birula, 1895) // Arch. Virol. – 1976. – Vol. 56. – P. 29–36.
412. Macaluso K.R., Azad A.F. Rocky Mountain Spotted Fever and other Spotted Fever Group Rickettsioses // Tick-borne diseases of humans / eds. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – P. 292–301.
413. Maeda K., Markowitz N., Hawley R.C. et al. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia // N. Engl. J. Med. – 1987. – N 316. – P. 853–856.
414. Mahajan S.K. Rickettsial diseases // J. Ass. Physicians India. – 2012. – N 60. – P. 37–44.
415. Mahara F. Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature // Emerg. Inf. Dis. – 1997. – Vol. 3, N 2. – P. 105–110.
416. Mandl C.W., Heinz F.X., Kunz Ch. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses // Virology. – 1988. – Vol. 166. – P. 197–205.
417. Mandl C.W., Heinz F.X., Stocke E., Kunz Ch. Genomic sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses // Virology. – 1989. – Vol. 173. – P. 291–301.

418. *Marathe A., Tripathi J., Han da V., Date V.* Human babesiosis – a case report // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 267–269.
419. *Marrie T.J., Raoult D.* *Coxiella burnetii* (Q fever) // In: *Principles of Infectious Diseases* / eds. G. Mandell, J.Z. Bennet, R. Dolin. – Elsevier Churchill Livingstone. – 2005. – P. 2296–2301.
420. *Massung R.F., Mather T.N., Priestley R.A., Levin M.L.* Inability of a variant of *Anaplasma phagocytophila* to infect mice // *Intern. Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Book of abstracts.* – Ljubljana, 2002. – P. 18.
421. *Matsumoto K., Parola P., Brouqui P., Raoult D.* *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma* ticks from Corsica // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 23. – P. 732–734.
422. *Maurin M., Raoult D.* Q-fever // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 12. – P. 518–553.
423. *Maurine M.J., Bakken J.S., Dumler S.* Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum* strains from various geographic areas in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47. – P. 413–415.
424. *Mediannikov O., Ivanov L., Zdanovskaya N. et al.* Molecular screening of *Bartonella* species in rodents from the Russian Far East // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1063. – P. 308–311.
425. *Mediannikov O., Matsumoto K., Samoilenko I. et al.* *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2008. – N 58. – P. 1635–1639.
426. *Mediannikov O., Sidelnikov Y., Ivanov E. et al.* Acute tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10 (5). – P. 810–817.
427. *Misao T., Kobayashi Y.* Studies on infectious mononucleosis (glandular fever). 1. Isolation of etiologic agent from blood, bone marrow and lymph node of a patient with infectious mononucleosis by using mice // *Kyushu J. Med. Sci.* – 1955. – N 6. – P. 145–152.
428. *Morozova O.V., Cabello F.C., Dobrotvorsky A.K.* Semi-nested PCR detection of *Bartonella henselae* in *Ixodes persulcatus* ticks from Western Siberia, Russia // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2004. – N 4. – P. 306–309.
429. *Morozova O.V., Dobrotvorsky A.K., Livanova N.N. et al.* PCR detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, tick-borne encephalitis virus, and human granulocytic ehrlichiosis agent in *Ixodes persulcatus* ticks from Western Siberia, Russia // *J. Clin. Microbiol.* – 2002 Oct. – Vol. 40, N 10. – P. 3802–3804.
430. *Musso D., Drancour M., Osscini S., Raoult D.* Sequence of quinolone resistance-determining region of the gyr A gene for clinical isolates and for an in vitro-selected quinolone-resistant strain of *Coxiella burnetii* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40. – P. 870–873.
431. *Nava S., Elshenawy Y., Ereemeeva M.* *Rickettsia parkeri* in Argentina // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14 (12). – P. 1894–1897.
432. *Nilsson K., Elfving K., Pahlson C.* *Rickettsia helvetica* in patients with meningitis, Sweden, 2006 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 490–492.
433. *Nilsson K., Lindquist O., Pahlson C.* Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 1169–1173.

434. Nilsson K, Pålsson C, Lukinius A. et al. Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 185 – P. 1128–1138.
435. Ohashi N, Gaowa W, Kawamori F. et al. Human granulocytic Anaplasmosis, Japan // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 289–292.
436. Okada T, Tange Y, Kobayashi Y. Causative agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan // Infect. and Immun. – 1990. – Vol. 58. – P. 887–892.
437. Olmer D. Sur une infection epidemique, avec exanthema de nature indeterminee // Mars. Med. – 1925. – Vol. 22. – P. 1291–1293.
438. Oteo J.A. et al. Prevalence of spotted fever group *Rickettsia* species detected in ticks in La Rioja, Spain // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1078. – P. 320–323.
439. Oteo J.A., Gil H., Barral M. et al. Presence of granulocytic ehrlichia in ticks and serological evidence of human infection in La Rioja, Spain // Epidemiol. Infect. – 2001 Oct. – Vol. 127 (2). – P. 353–358.
440. Oteo J.A., Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe // Ticks & Tick Borne Dis. – 2012. – Vol. 3, N 5–6. – P. 271–278.
441. Ottem K.F., Nylund A., Karlsbakk E. et al. Characterization of *Francisella* sp., GM 2212, the first *Francisella* isolate from marine fish, Atlantic cod (*Gadus morhua*) // Arch. Microbiol. – 2007. – Vol. 187. – P. 343–350.
442. Ozturk B, Tutuncu E, Kuscu F. et al. Evaluation of factors predictive of the prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever: new suggestions // Int. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 89–93.
443. Pacheco R.C., Venzal J.M., Richtzenhain L.J., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Uruguay // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 1804–1805.
444. Paddock C.D., Finley R.W., Wright C.S. et al. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47 (9). – P. 1188–1196.
445. Paddock C.D., Sumner J.W., Comer J.A. et al. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38 (6). – P. 812–813.
446. Pan H., Liu S., Ma Y. et al. Ehrlichia-like organism gene found in small mammals in the suburban district of Guangzhou of China // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 990. – P. 107–111.
447. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18 (4). – P. 719–756.
448. Parola P., Roveery C., Rolain J.M. et al. *Rickettsia slovacca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15, N 7. – P. 1105–1108.
449. Persing D.H., Conrad P.A. Babesiosis: New insights from phylogenetic analysis // Infect. Agents Dis. – 1995. – N 4. – P. 182–195.
450. Peters C.J., Zaki S.R. Overview of Viral Hemorrhagic Fevers // Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice / eds. R.L. Guerrant, D.H. Walker, P.F. Weller. – Philadelphia: Elsevier, 2006. – P. 726–733.

451. Petrovec M., Avsic Zupanc T. Epidemiology and ecology of ehrlichiosis in Europe // Intern. Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Book of abstracts. – Ljubljana, 2002. – P. 9.
452. Petrovec M., Sumner J.W., Nicholson W.L. et al. Identity of ehrlichial DNA sequences derived from *Ixodes ricinus* ticks with those obtained from patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia // J. Clin. Microbiol. – 1999. – N 37. – P. 209–210.
453. Piesman J., Mather T.N., Sinsky R.J., Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission // Clin. Microbiol. – 1987. – N 25. – P. 557–558.
454. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 1816–1823.
455. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Virology. – 1990. – Vol. 174. – P. 250–263.
456. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Tick-borne encephalitis virus genome // FEBS Lett. – 1986. – Vol. 200. – P. 317–321.
457. Podsiadly E., Chmielewski T., Tylewska-Wierzbanowska S. Bartonella henselae and Borrelia burgdorferi infections of the central nervous system // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 990. – P. 404–406.
458. Popov V.L. Corporative ultrastructure of *Ehrlichiae* // Rickettsiae and rickettsial diseases: Proceedings of the Vth International Symposium. Bratislava, Veda. – 1996. – P. 303–317.
459. Popov V.L., Chen S.-M., Feng H.-M., Walker D.H. Ultrastructural variation of cultured *Ehrlichia chaffeensis* // J. Clin. Med. – 1995. – Vol. 43, N 2. – P. 411–421.
460. Pozdnyakova O., Dorfman D.M. Human granulocytic anaplasmosis // Blood. – 2012. – Vol. 13, N 120. – P. 4911.
461. Pretorius A.M., Birtles R.J. *Rickettsia aeschlimannii*: A new pathogenic spotted fever group rickettsia, South Africa // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 874.
462. Prutsky G., Domecq J.P., Mori L. et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Infect. Dis. – 2013. – N 18. – P. 1201.
463. Punda-Polic V., Petrovec M., Trilar T. et al. Detection and identification of spotted fever group rickettsiae in ticks collected in southern Croatia // Exp. Appl. Acarol. – 2002. – Vol. 28. – P. 169–176.
464. Radulovic S., Higgins J.A., Jaworski D.C. et al. Isolation, cultivation, and partial characterization of the ELB agent associated with cat fleas // Infect. Immunol. – 1995. – Vol. 63. – P. 4826–4829.
465. Raoult D., Berbis P., Roux V. et al. A new tick-borne disease due to *Rickettsia slovaca* // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 112–113.
466. Raoult D., Fournier P.-E., Abboud P., Caron F. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 748–749.
467. Raoult D., Fournier P.-E., Ereemeeva M. et al. Naming of Rickettsiae and rickettsial diseases // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1063. – P. 1–12.



468. Raoult D., Houpiqian P., Dupont H.T. et al. Treatment of Q fever endocarditis. Comparison of 2 regimens doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 167–173.
469. Raoult D., Tissot-Dupont H., Foucalt C. et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiological features of 1383 infections // Medicine. – 2000. – Vol. 79. – P. 109–123.
470. Rar V.A., Fomenko N.V., Dobrotvorsky A.K. et al. Tick-borne pathogen detection, western Siberia, Russia // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 1708–1715.
471. Ravyn M.D., Goodman J.L., Kodner C.B. et al. Immunodiagnosis of human granulocytic ehrlichiosis by using culture-derived human isolates // Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 1480–1488.
472. Ravyn M.D., Korenberg E.I., Oeding J.A. et al. Monocytic Ehrlichia in *Ixodes persulcatus* ticks from Perm, Russia // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 722–723.
473. Regnery R.L., Olson J.G., Perkins B.A., Bibb W. Serological response to «*Rochalimaea henselae*» antigen in suspected cat-scratch disease // Lancet. – 1992. – Vol. 339 (8807). – P. 1443–1445.
474. Řeháček J. et al. Rickettsiae of the spotted fever group in Hungary // Folia Parasitol. – 1979. – Vol. 26. – P. 367–371.
475. Řeháček J. et al. Rickettsiae of the spotted fever isolated from *D. marginatus* ticks in South Germany // Zbl. Bacteriol. Parasitenk Infektion. runkh. und Hyg. – 1977. – N 2. – P. 275–281.
476. Řeháček J., Tarasevich I.V. Acari-borne Rickettsiae and Rickettsioses in Eurasia. – Bratislava: Veda, 1988. – 344 p.
477. Richter D., Postic D., Sertour N. et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species by multilocus sequence analysis and confirmation of the delineation of *Borrelia spielmanii* sp. nov. // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2006. – Vol. 56. – P. 873–881.
478. Ricketts H.T. The transmission of Rocky Mountain spotted fever by the bite of wood-tick (*Dermacentor occidentalis*) // JAMA. – 1906. – Vol. 47. – P. 358.
479. Rikihisa Y. The tribe *Ehrlichieae* and ehrlichial diseases // Clin. Microbiol. Rev. – 1991. – N 4. – P. 286–308.
480. Rikihisa Y., Lin M., Niu H. Type IV secretion in the obligatory intracellular bacterium *Anaplasma phagocytophilum*. Micro review // Cellular Microbiology. – 2010. – Vol. 12, N 9. – P. 1213–1221.
481. Rios L., Alvarez G., Blair S. Serological and parasitological study and report of the first case of human babesiosis in Colombia // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2003. – Vol. 36. – P. 493–498.
482. Ristic M., Holland C.I. Canine ehrlichiosis. – Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals / eds. Z. Woldehiwet, M. Ristic. – Oxford: Pergamon Press, 1993. – P. 169–186.
483. Ristic M., Huxsoll D. Tribe 11. *Ehrlichiae* // Bergey's manual of systematic bacteriology / eds. N.R. Krieg, J.G. Holt. – Baltimore: The Williams and Wilkins Co., 1984. – Vol. 1. – P. 704–711.
484. Rodrigues R., Paranhos-Baccala G., Vernet G., Peyrefitte C.N. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-infected hepatocytes induce ER-stress and apoptosis cross-talk // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 29712.



485. *Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E. et al.* Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 1921–1933.
486. *Roux V. et al.* Citrate synthase gene comparison, a new tool for phylogenetic analysis, and its application for the rickettsiae // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1997. – N 47. – P. 252–261.
487. *Roux V., Raoult D.* Phylogenetic analysis of members of the genus *Rickettsia* using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB) // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2000. – Vol. 50, Pt. 4. – P. 1449–1455.
488. *Roux V., Raoult D.* Phylogenetic analysis of the genus *Rickettsia* by 16S rDNA sequencing // *Res. Microbiol.* – 1995. – Vol. 146. – P. 385–396.
489. *Rudakov N.V., Samoylenko I.E., Yakimenko V.V. et al.* The re-emergence of Siberian tick typhus: Field and experimental observations // *Rickettsiae and Rickettsial Diseases in the Turn of the Third Millenium: Elsever.* – Marseille, 1999. – P. 269–273.
490. *Rudakov N., Shpynov S., Fournier P.-E., Raoult D.* Ecology and molecular epidemiology of tick-borne rickettsioses with natural foci in Russia and Kazakhstan // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1078: Century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). – P. 299–304.
491. *Růžek D., Yakimenko V.V., Karan L.S., Tkachev S.E.* Omsk haemorrhagic fever // *Lancet.* – 2010. – Vol. 18, N 376 (9758). – P. 2104–2113.
492. *Rydkina E., Roux V., Fetisova N. et al.* New rickettsiae in the ticks collected in territories of the former Soviet Union // *Emerging Infectious Diseases.* – 1999. – Vol. 5, N 6. – P. 811–814.
493. *Sambri V., Marangoni A., Storni E. et al.* Tick borne zoonosis: selected clinical and diagnostic aspects // *Parassitologia.* – 2004. – Vol. 46, N 1. – P. 109–113.
494. *Sanogo Y.O., Zeaiter Z., Caruso G. et al.* *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae) removed from humans, Belluno Province, Italy // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9. – P. 329–332.
495. *Sarih M., Socolovschi C., Boudebouch N. et al.* Spotted fever rickettsiae in ticks, Morocco // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14 (7). – P. 1067–1073.
496. *Schouls L.M., Van de Pol, Rijpkema S.G.T., School C.S.* Detection and identification of *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – N 37. – P. 2215–2222.
497. *Sekeyova Z., Roux V., Raoult D.* Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2001. – Vol. 51 (Pt 4). – P. 1353–1360.
498. *Sekeyova Z., Roux V., Xu W. et al.* *Rickettsia slovaca* sp. nov., a member of the spotted fever group rickettsiae // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1998. – N 48. – P. 1455–1462.
499. *Selmi M., Martello E., Bertolotti L. et al.* *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* in *Dermacentor marginatus* collected on wild boars in Tuscany, Italy // *J. Med. Entomol.* – 2009. – Vol. 46, N 6. – P. 1490–1493.
500. *Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N. et al.* Detection of members of the genera *Rickettsia*, *Anaplasma*, and *Ehrlichia* in ticks collected in the Asiatic part of

Russia // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1078: Century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). – P. 378–383.

501. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N. et al. Detection of rickettsia closely related to *Rickettsia aeschlimannii*, «*Rickettsia heilongjiangensis*», *Rickettsia* sp. Strain RpA4, and *Ehrlichia muris* in ticks collected in Russia and Kazakhstan // J. Clin. microbiol. – 2004. – Vol. 42, N 5. – P. 2221–2223.

502. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., Raoult D. «*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*» in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia // Ann. NY Acad. Sci. – 2003. – Vol. 990. – P. 162–172.

503. Shpynov S.N., Fournier P.-E., Rudakov N.V. et al. Short report: Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 74 (3). – P. 440–443.

504. Silveira I., Pacheco R.C., Szabó M.P. et al. *Rickettsia parkeri* in Brazil // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13 (7). – P. 1111–1113.

505. Simpson D.I.H., Knight E.M., Courtois Gh. et al. Congo virus: A hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolation. Clinical notes // East Afr. Med. J. – 1967. – Vol. 44 (2). – P. 87–92.

506. Simser J.A., Palmer A.T., Fingerle V. et al. *Rickettsia monacensis* sp. nov., a spotted fever group rickettsia, from ticks (*Ixodes ricinus*) collected in European city park // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68, N 9. – P. 4559–4566.

507. Sixl W., Urvölgyi J., Stunzner D. et al. Rickettsion in Österreich: I Untersuchungen bei Wildtieren und Zachen // Wiss. Arb. Bunderland Sonderh. – 1973. – N 1. – S. 80–86.

508. Sjödin A., Svensson K., Öhrman C. et al. Genome characterization of the genus *Francisella* reveals insight into similar evolutionary paths in pathogens of mammals and fish // BMC genomics. – 2012. – Vol. 13. – P. 268–281.

509. Skarpaas T., Golovljova I., Vene S. et al. Tick-borne Encephalitis Virus, Norway and Denmark // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12, N 7. – P. 1136–1138.

510. Skrabalo Z., Deanovic Z. Piroplasmosis in man; report of a case // Doc. Med. Geogr. Trop. – 1957. – Vol. 9. – P. 11–16.

511. Smith D.R. Encephalitic Flaviviruses // In: Flavivirus Encephalitis / ed. D. Ruzek. – Croatia, Rijeka: Intech, 2011. – Chap. 1. – P. 3–24.

512. Spitalska E., Boldis V., Konstanova Z. et al. Incidence of various tick-borne microorganisms in rodents and ticks of central Slovakia // Acta virol. – 2008. – Vol. 52. – P. 175–179.

513. Sreter-Lancz Z., Szell Z., Kovacs G. et al. Rickettsiae of spotted fever group in ixodid ticks from Hungary: Identification of a new genotype «*Candidatus Rickettsia kotlani*» // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 2006. – Vol. 100 (3) – P. 229–236.

514. Stackebrandt E., Frederiksen W., Garrity G.M. et al. Report of the ad hoc committee for the re-evaluation of the species definition in bacteriology // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2002. – N 52. – P. 1043–1047.

515. Steere A.C. Lyme disease // New Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 586–596.

516. *Stenos J., Roux V., Walker D., Raoult D. Rickettsia honei* sp. nov., the aetiological agent of Flinders Island spotted fever in Australia // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1998. – N 48. – P. 1399–1404.
517. *Stewart R.S.* Flinders Island spotted fever: A newly recognized endemic focus of tick typhus in Bass Strait. Clinical and epidemiological features // *Med. J. of Australia.* – 1991. – Vol. 154. – P. 94–99.
518. *Stochard D.R., Fuerst P.A.* Evolutionary analysis of the spotted fever and typhus groups of *Rickettsia* using 16S rRNA gene sequences // *System. Appl. Microbiol.* – 1995. – Vol. 18. – P. 52–61.
519. *Stricker R.B., Johnson L.* Lyme disease: The next decade // *Infect. Drug Resist.* – 2011. – Vol. 4. – P. 1–9.
520. *Sumner J.W., Durden L.A., Goddard J. et al.* Gulf Coast ticks (*Amblyomma maculatum*) and *Rickettsia parkeri*, United States // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 751–753.
521. *Sun Y., Liu G., Yang L. et al.* *Babesia microti*-like rodent parasites isolated from *Ixodes persulcatus* (Acari: Ixodidae) in Heilongjiang Province, China // *Vet. Parasitol.* – 2008. – Vol. 156. – P. 333–339.
522. *Suzuki Y.* Multiple transmissions of tick-borne encephalitis virus between Japan and Russia // *Genes Genet. Syst.* – 2007. – Vol. 82, N 3. – P. 187–195.
523. *Takada N., Fujita H., Kawabata H. et al.* Spotted fever group *Rickettsia* sp. closely related to *R. japonica*, Thailand // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15 (4). – P. 610–611.
524. *Takano A., Ando S., Kishimoto T. et al.* Presence of a novel *Ehrlichia* sp. in *Ixodes granulatus* found in Okinawa, Japan // *Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 101–106.
525. *Tamura A.* Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1995. – N 45. – P. 589–591.
526. *Tarasevich I.V., Makarova V.A., Fetisova N.F. et al.* Rickettsioses studies. Natural foci of rickettsioses in the Armenian Soviet Socialist Republic // *Bull. World Hlth. Org.* – 1976. – Vol. 53, N 1. – P. 25–30.
527. *Tarasevich I.V., Makarova V.A., Fetisova N.F. et al.* Studies of a «new» rickettsiosis «Astrakhan» spotted fever // *Eur. J. Epidemiol.* – 1991. – N 7. – P. 294–298.
528. *Tarnvik A.* Nature of protective immunity to *Francisella tularensis* // *Rev. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 11. – P. 440–451.
529. *Telford S.R., Wormser G.P.* *Bartonella* spp. Transmission by ticks not established // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 3. – P. 379–384.
530. *Ternovoi V.A., Kurzhukov G.P., Sokolov Yu.V. et al.* Tick-Borne Encephalitis with Hemorrhagic Syndrome, Novosibirsk Region, Russia, 1999 // *Emerg. Infect. Diseases.* – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 743–746.
531. *Ternovoi V.A., Protopopova E.V., Chausov E.V. et al.* Novel variant of Tick-Borne Encephalitis virus, Russia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1574–1578.
532. *Thiel H.-J., Collett M.S., Gould E.A. et al.* Family Flaviviridae // *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature. Eighth Report of the International Committee on*

the Taxonomy of Viruses / eds. C.M. Fauquet et al. – Amsterdam: Elsevier, 2005. – P. 981–998.

533. *Thompson H.A., Dennis D.T., Dasch G.A.* Q Fever // In: Tick-borne diseases of humans / eds. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – P. 328–342.

534. Tick-borne diseases of humans / Ed. J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. – Washington, D.C.: ASM Press, 2005. – 399 p.

535. *Toczyska I., Targowski T.* Today's threat of rickettsioses // Pol. Merkur. Lekarski. – 2012. – Vol. 33, N 197. – P. 288–291.

536. *Todorov S., Kovacheva T., Velcheva D., Katzarov G.* Congo-Crimean hemorrhagic fever – prophylaxis and treatment // Modern Medicine (Sofia). – 2001. – Vol. 6. – P. 54–60.

537. *Uchida T., Mahara F., Tsuboi Y., Oya A.* Spotted fever group rickettsiosis in Japan // Japanese J. of Medical Science and Biology. – 1985. – Vol. 38. – P. 151–153.

538. *Uchida T.* *Rickettsia japonica*, the etiologic agent of Oriental spotted fever // Microbiol. Immunol. – 1993. – Vol. 37. – P. 91–102.

539. *Uchiyama T., Uchida T., Walker D.H.* Species-specific monoclonal antibodies to *Rickettsia japonica*, a newly identified spotted fever group rickettsia // J. Clin. Microbiol. – 1990. – Vol. 28, N 6. – P. 1177–1180.

540. *Unsworth N.B., Stenos J., McGregor A.R. et al.* Not only «Flinders Island» spotted fever // Pathology. – 2005. – Vol. 37. – P. 242–245.

541. *Usmani-Brown S., Halperin J.J., Krause P.J.* Neurological manifestations of human babesiosis // Handb. Clin. Neurol. – 2013. – N 114. – P. 199–203.

542. *Van Dobbenburgh, van Dam A.P., Fiking E. et al.* Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1214–1216.

543. *Vanicek J., Stastnik M., Kianicka B. et al.* Rare neurological presentation of human granulocytic anaplasmosis // Eur. J. Neurol. – 2013. – Vol. 20, N 5. – P. 70–72.

544. *Vannier E., Gewurz B.E., Krause P.J.* Human babesiosis // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 22. – P. 469–488.

545. *Vasilenko S.* A study on Congo-Crimean hemorrhagic fever (CCHF) in Bulgaria. III. Specific vaccine prevention and therapy with specific gamma globulin anti CCHF // Fst Int. Symp. on Hantaviruses and Crimean-Congo hemorrhagic virus. Greece. – 1988. – P. 37.

546. *Venugopal K., Gritsun T., Lashkevich V.A., Gould F.A.* Analysis of the structural proteins gene sequence shows Kyasanur-Forest disease virus as a distinct member in the tick-borne encephalitis virus complex // J. Gen. Virol. – 1994. – Vol. 75. – P. 227–232.

547. *Verbon A.* The Health Council of the Netherlands' advice on Lyme disease // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2013. – Vol. 157 (29). – P. A6626.

548. *Von Loewenich F.D., Scorpio D.G., Reischl U. et al.* Frontline: Control of *Anaplasma phagocytophilum*, an obligate intracellular pathogen, in the absence of inducible nitric oxide synthase, phagocyte NADPH oxidase, tumor necrosis factor, Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4, or TLR adaptor molecule MyD88 // Eur. J. Immunol. – 2000. – Vol. 34. – P. 1789–1797.

549. *Walker D.H.* Pathology of Q fever // Biology of Rickettsial Diseases / ed. D. Walker. – 1988. – Vol. 2. – P. 17–22.

550. Walker D.H., Dumler J.S. Emergence of the ehrlichioses as human health problems // *Emerg. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 2, N 1. – P. 18–27.
551. Wang J.G., Walker D.H. Identification of spotted fever group rickettsiae from human and tick sources in the People's Republic of China // *J. Inf. Dis.* – 1987. – Vol. 57. – N 4. – P. 665–669.
552. Wang G., van Dam A., Spanjaard L., Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* by randomly amplified polymorphism DNA fingerprinting analysis // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, N 3. – P. 768–776.
553. Weisburg W.G. et al. Phylogenetic diversity of rickettsiae // *J. Bacteriol.* – 1989. – N 171. – P. 4202–4206.
554. Wen B., Cao W., Pan H. et al. Ehrlichiae and ehrlichial diseases in China // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 990. – P. 45–53.
555. Wen B., Rikihisa Y., Mott J. et al. *Ehrlichia muris* sp. nov., identified on the basis of 16S rRNA base sequences and serological, morphological, and biological characteristics. *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1995. – Vol. 45. – P. 250–254.
556. Wenzel R.P., Hayden F.G., Gröschel D.H.M. et al. Acute febrile cerebrovasculitis: A syndrome of unknown, perhaps rickettsial, cause // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 104. – P. 606–615.
557. Whitman T.J., Richards A.L., Paddock C.D. et al. *Rickettsia parkeri* infection after tick bite, Virginia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13 (2). – P. 334–336.
558. Wolbach S. Studies on Rocky Mountain spotted fever // *J. Med. Res.* – 1919. – Vol. 41. – P. 1–197.
559. Work T.H., Trapido H. Kyasanur Forest disease, a new virus disease in India // *Indian J. Med. Sci.* – 1957. – Vol. 11. – P. 341–345.
560. Wu Y.M., Yu S.R., Lou D. Western-blot analysis of *Rickettsia heilongjiangii* // *J. Prev. Med. P. L. A.* – 1994. – N 12. – P. 28–30.
561. Yu X., Jin Y., Fan M. et al. Genotypical and antigenic identification of two new strain of spotted fever group rickettsiae isolated from China // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – N 1. – P. 83–88.
562. Zaki A.M. Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human cases in Saudi Arabia // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1997. – Vol. 91. – P. 179–181.
563. Zanotto P.V., Gao G.F., Gritsun T. et al. An arbovirus cline across the northern hemisphere // *Virology.* – 1995. – Vol. 210. – P. 152–159.



**Научное издание**

**Злобин** Владимир Игоревич  
**Рудаков** Николай Викторович  
**Малов** Игорь Владимирович

## **КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

Редактор *Е.М. Есаевич*  
Корректор *О.Л. Черных*  
Художник *К.А. Фалеев*  
Оригинал-макет *Л.И. Арсентьев*

Сдано в набор 19.10.2015. Подписано в печать 08.04.2016  
Бумага мелованная. Формат 70×100<sup>1/16</sup>. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 18.1. Уч.-изд. л. 17,2. Тираж 500. Зак. № 011-16.

---

Сибирская издательская фирма «Наука» АИЦ «Наука». 630077,  
Новосибирск, ул. Станиславского, 25.

---

Отпечатано в ИНЦХТ. 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.  
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70.  
E-mail: arleon58@gmail.com, riotdel@gmail.com





## **ЗЛОБИН**

**Владимир Игоревич**

**Академик РАН,  
профессор, доктор медицинских наук**

Директор НИИ биомедицинских технологий, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии и кафедрой клинической лабораторной диагностики Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации и Республики Бурятия, почетный профессор Уральского медицинского университета, Харбинского медицинского университета (КНР), медицинского университета в Дацине (КНР), почетный директор Китайско-Российского института по изучению болезней, связанных с окружающей средой.

Вирусолог, эпидемиолог, организатор науки. Автор более чем 800 работ, включая 12 монографий и руководств, изданных в России и за рубежом по вопросам антропозных и природноочаговых инфекций.

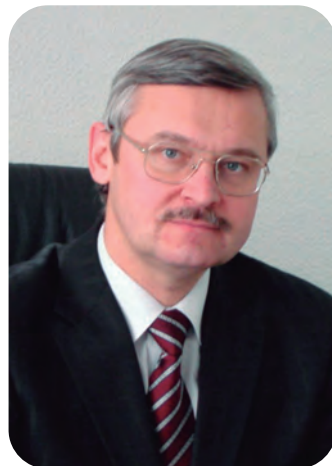


## **РУДАКОВ**

**Николай Викторович**

**Профессор,  
доктор медицинских наук**

Директор Омского НИИ природноочаговых инфекций Роспотребнадзора, заведующий кафедрой микробиологии вирусологии и иммунологии Омской государственной медицинской академии Минздрава России, главный бактериолог Координационного Совета по здравоохранению Сибири Межрегиональной ассоциации «Сибирское соглашение». Автор более 450 работ, включая 6 монографий и руководств по экологии, микробиологии, эпидемиологии и лабораторной диагностике риккетсиозов и других передаваемых иксодовыми клещами инфекций, разделов двух базовых учебников по микробиологии, вирусологии и иммунологии для студентов медицинских ВУЗов.



## **МАЛОВ**

**Игорь Владимирович**

**Профессор,  
доктор медицинских наук**

Ректор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России. Автор (соавтор) более 300 печатных работ, 7 монографий, 4 учебных пособий федерального уровня, соавтор коллективного издания «Национальное руководство по инфекционным болезням (2009, 2015)». Сфера научных интересов: псевдотуберкулез, иерсиниоз, природноочаговые трансмиссивные заболевания, вирусные гепатиты.

ISBN 5-02-038672-3



9 785020 386723