



КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Учебное пособие



Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Казахский национальный медицинский университет имени
С.Д. Асфендиярова Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Клещевые трансмиссивные инфекции человека

Учебное пособие



ООО «Издательский центр «Омский научный вестник»»
Омск 2016

*Электронный аналог
печатного издания*

Клещевые трансмиссивные инфекции человека: учебное пособие / Н.В. Рудаков, Р.А. Егембердиева, А.К. Дуйсенова, Л.Б. Сейдулаева ; Омский НИИ природно-очаговых инфекций, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2016. - 192 с.

- © Омский НИИ природно-очаговых инфекций, 2016
- © Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, 2016
- © Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дуйсенова А.К., Сейдулаева Л.Б., 2016

Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Учебное пособие



ООО «Издательский центр “Омский научный вестник”»

Омск 2016

УДК 616.995.42(075.8)
ББК 28.691.8 я 73
Р83

Утверждено и разрешено к изданию методическим советом Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (29.04.2015 г., протокол № 7), ученым советом Омского НИИ природно-очаговых инфекций (27.04.2016 г., протокол № 4).

Рецензенты

С.Т. Доскожаева – заведующая кафедрой инфекционных болезней Алматинского государственного института усовершенствования врачей, д-р мед. наук, профессор;

С.А. Амиреев – профессор кафедры эпидемиологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д-р мед. наук;

А.Д. Сафонов – заведующий кафедрой инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор.

Р83 Рудаков, Н.В.

Клещевые трансмиссивные инфекции человека: учебное пособие [Текст] / Н.В. Рудаков, Р.А. Егембердиева, А.К. Дуйсенова, Л.Б. Сейдулаева; Омский НИИ природно-очаговых инфекций, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2016. – 192 с.
ISBN 978-5-91306-080-8

В учебном пособии сделан акцент на современные и актуальные аспекты проблемы клещевых трансмиссивных инфекций человека. Дана эпидемиологическая, эпизоотологическая, клиническая, лабораторная характеристика клещевым трансмиссивным инфекциям арбовирусной, бактериальной, риккетсиозной этиологии и протозоозным инвазиям.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, врачей-инфекционистов, эпидемиологов, врачей общей медицинской практики.

УДК 616.995.42(075,8)
ББК 28,691.8я73

ISBN 978-5-91306-080-8

© Омский НИИ природно-очаговых инфекций, 2016
© Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, 2016
© Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дуйсенова А.К., Сейдулаева Л.Б., 2016

OMSK RESEARCH INSTITUTE OF NATURAL FOCAL INFECTIONS
RUSSIAN FEDERAL CONSUMER RIGHTS SERVICE

KAZAKH NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED BY S.D. ASFENDIYAROV
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

HUMAN TICK-BORNE INFECTIONS

Training Manual



Publishing Center "Omsk Scientific Herald"
Omsk 2016

UDC 616.995.42(075.8)
LBC 28.691.8 я 73
R83

Approved and authorized for publication by Methodological Council of the Kazakh National Medical University (29.04.2015, protocol № 7), the Academic Council of the Omsk Research Institute of natural focal infections (27.04. 2016, protocol № 4).

Reviews

S.T. Doskozhaeva – Head of the department of infectious diseases of Almaty State Postgraduate Medical Institute, MD, professor.

S.A. Amireev – Professor of Department of epidemiology of the Kazakh National Medical University, MD.

A.D. Safonov – Head of the Department of Infectious Diseases of the Omsk State Medical University, MD, professor.

P83

Rudakov, N.V.

Human tick-borne infections: Training book [Text] / N.V. Rudakov, R.A. Egemberdieva, A.K. Duysenova, L.B. Seydalieva ; Omsk Research Institute of natural focal infections, Kazakh National Medical University named by S.D. Asfendiyarov. – Omsk : Publishing Center “Omsk Scientific herald”, 2016. – 192 p.

ISBN 978-5-91306-080-8

Emphasis on the modern and relevant aspects of the problem of human tick-borne infections in the tutorial is made. Epidemiological, epizootic, clinical, laboratory characteristics of tick-borne transmissible infections of arboviral, bacterial, rickettsial etiology and protozoa invasions is given.

The manual is intended for medical students, physicians, infectious disease specialists, epidemiologists, physicians, general medical practice.

UDC 616.995.42(075.8)
LBC 28.691.8 я 73

ISBN 978-5-91306-080-8

© Omsk Research Institute of natural focal infections, 2016
© Kazakh National Medical University named by S.D. Asfendiyarov, 2016
© Rudakov N.V., Egemberdieva R.A., Duysenova A.K., Seydalieva L.B., 2016

Содержание

Перечень сокращений, условных обозначений, символов	7
1. АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ	8
1.1. Флавивирусные инфекции	10
Клещевой энцефалит	10
Омская геморрагическая лихорадка	22
Энцефалит Повассан	27
Шотландский энцефаломиелит овец	29
Болезнь леса Кьясанур	30
Геморрагическая лихорадка Алхурма	33
Лихорадка Карши	34
Энцефалит вирусный Лангат	35
1.2. Буньявирусные инфекции	35
Крымская–Конго геморрагическая лихорадка	36
Лихорадка Думбе	50
Лихорадка Бханджа	50
Лихорадка Иссык-Куль	51
Лихорадка Тамды	52
Другие неклассифицированные буньявирусы	53
1.3. Пикорнавирусные инфекции	53
Лихорадка долины Сырдарьи	54
1.4. Ортомиксовирусные инфекции	54
Энцефалиты Дхори и Тогото	55
1.5. Реовирусные инфекции	56
Колорадская клещевая лихорадка	56
2. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ	59
2.1. Туляремия	59
2.2. Иксодовые клещевые боррелиозы	76
2.3. Бартонеллезы	90
2.4. Лихорадка Ку	95
3. РИККЕТСИОЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ	114
3.1. Общая характеристика	114
Этиология	114
Краткая характеристика рода <i>Rickettsia</i>	118
Эпидемиология	123

3.2. Риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки	124
Клещевой риккетсиоз, или сибирский клещевой тиф	124
Марсельская (средиземноморская) лихорадка	129
Астраханская пятнистая лихорадка	130
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	131
Везикулезный, или осповидный риккетсиоз	133
Африканская клещевая лихорадка	134
Квинслендский клещевой тиф	134
Пятнистая лихорадка острова Флиндерса	135
Клещевой риккетсиоз, вызываемый <i>R. heilongjiangensis</i>	135
Японская пятнистая лихорадка	136
Риккетсиоз, вызываемый <i>R. helvetica</i> (« <i>aneruptive</i> » <i>fever</i> – лихорадка без сыпи)	137
Риккетсиоз, вызываемый <i>R. aeschlimannii</i>	138
Синдром TIBOLA (DEBONEL, SENLAT)	138
Новые риккетсиозы	140
Клиника группы клещевой пятнистой лихорадки	143
3.3. Анаплазмозы человека	152
Свойства возбудителей	152
Эпидемиология	158
Патогенез, лабораторная диагностика и профилактика	171
4. ПРОТОЗООЗНЫЕ ИНВАЗИИ	175
4.1. Бабезиозы	175
Библиографический список	181
Тестовые задания для контроля уровня знаний	185

Перечень сокращений, условных обозначений, символов

АГ	– антиген
АТ	– антитела
ВКЭ	– вирус клещевого энцефалита
ВКО	– Восточно-Казахстанская область
IgM	– иммуноглобулины класса М
IgG	– иммуноглобулины класса G
ККГЛ	– Крымская-Конго геморрагическая лихорадка
КСТ	– клещевой сыпной тиф
КР	– клещевой риккетсиоз
КБ	– клещевой боррелиоз
КЭ	– клещевой энцефалит
ИФА	– иммуноферментный анализ
ПКА	– первичный кожный аффект
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция
РК	– Республика Казахстан
РНИФ	– реакция непрямой иммунофлюоресценции
РСК	– реакция связывания комплемента
СКО	– Северо-Казахстанская область
ТВЕV	– вирус клещевого энцефалита
ЧМН	– черепно-мозговые нервы

1. АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Арбовирусы (от лат. *arthropoda* – членистоногие и англ. *borne* – передающийся, происходящий) – вирусы различных таксономических групп, передающиеся позвоночным (в т. ч. человеку) через кровососущих членистоногих (комаров, клещей, блох, вшей, клопов и др.). «Арбовирусы» – не таксономическое понятие. В настоящее время известно более 400 арбовирусов, относящихся преимущественно к семействам тогавирусов, флавивирусов, буньявирусов, рабдовирусов, реовирусов, аренавирусов.

Большинство арбовирусов – возбудители природно-очаговых зоонозов, распространенных в определенных ландшафтных зонах и эндемичных регионах. Они имеют специфических переносчиков, определяющих эколого-эпидемиологические особенности арбовирусных инфекций. Передача возбудителей у членистоногих осуществляется трансвариально и трансфазово (по этапам метаморфоза). Арбовирусы обладают способностью репродуцироваться при температуре тела теплокровных животных, а также в организме членистоногих, температура тела которых зависит от условий окружающей среды.

Клинически арбовирусные инфекции проявляются преимущественно в трех вариантах – лихорадки неясного генеза («денгепоподобной»), поражения центральной нервной системы (энцефалита), геморрагической лихорадки.

Семейство *Togaviridae* (тогавирусы). Свое название тогавирусы получили от лат. *toga* – плащ, что подчеркивает наличие в структуре вириона липидной оболочки с встроенными в нее вирусными гликопротеидами в виде 5- и 6-мерных фасеток-пепломеров. Это сферические оболочечные вирусы диаметром около 70 нм с икосаэдральным нуклеокапсидом, геном представлен позитивной линейной РНК.

Собственно к арбовирусам относят род *Alphavirus* (альфавирусы или ранее – арбовирусы антигенной группы А) с прототипным представителем вирусом Синдбис. Альфа-вирусы имеют родоспецифический нуклеокапсидный белок и два гликопротеида суперкапсидной оболочки – E₁ – группоспецифиче-

ский гемагглютинин и E₂ – видоспецифический белок, антитела к которому обладают вируснейтрализующими свойствами.

Род объединяет не менее 35 вирусов и включает 8 антигенных комплексов: группы венесуэльского (ВНЭЛ), восточного (ВЭЛ) и западного (ЗЭЛ) энцефалитов лошадей, леса Семлики и леса Барма, Трокара, Ндуму, Миддельбург. В состав рода входят возбудители ряда экзотических для России и Казахстана инфекций – лихорадок Чикунгунья, Росс – Ривер, Мукамбо и др. Альфавирусы экологически связаны с млекопитающими и птицами, передаются в процессе кровососания комарами. В России из вирусов этой группы выделены альфавирусы серокомплексов леса Семлики (вирус Гета) и ЗЭЛ (вирусы Синдбис, карельской лихорадки).

Семейство *Flaviviridae* (флавивирусы). Семейство включает три рода: *Flavivirus* (от лат. flavus – желтый, поскольку включает вирус желтой лихорадки), *Hepacivirus*, *Pestivirus*. Имеют ряд близких к тогавирусам характеристик. Строение вирионов в целом аналогично альфавирусам. Имеют капсидный белок, шипы суперкапсида состоят из двух белков, один из которых является гликопротеидом (E₁) и обладает гемагглютинирующей активностью. Гемагглютинирующие свойства флавивирусов лучше выявлять в отношении птичьих (обычно гусиных) эритроцитов.

Род *Flavivirus* (прототипный представитель – вирус желтой лихорадки) включает около 70 вирусов 15 антигенных групп, передающихся позвоночным хозяевам трансмиссивно членистоногими (комарами, клещами) и относящихся к экологической группе арбовирусов.

По данным РТГА флавивирусы можно разделить на группы, представители которых (внутри групп) обладают перекрестной реактивностью по гемагглютинину. Отличительная особенность флавивирусов – наличие неструктурного растворимого антигена, выявляемого в РСК.

Основные группы флавивирусов (антигенный комплекс по РТГА)

1. Группа клещевого энцефалита (КЭ, ОГЛ, Лангат, Повассан и др.).

2. Группа японского энцефалита (ЯЭ, Западного Нила, Сент-Луис и др.).

3. Группа желтой лихорадки.

4. Группа лихорадки Денге.

5. Группа Рио-Браво.

Флавивирусы по экологическим предпочтениям условно делят на преимущественно *комариные* (вирусы желтой лихорадки, энцефалита Сент-Луис, японского энцефалита, лихорадки Денге) и преимущественно клещевые (вирусы КЭ, ОГЛ, Повассан, Киясанурской лесной болезни).

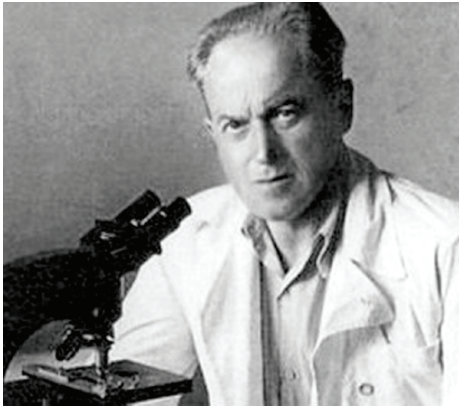
1.1. Флавивирусные инфекции

Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит (КЭ) – широко распространенная в лесной зоне умеренного климатического пояса Евразии природноочаговая облигатно-трансмиссивная вирусная нейроинфекция, переносчиками которой являются преимущественно иксодовые клещи рода *Ixodes*.

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. Для изучения нового тяжелого заболевания Наркомздравом СССР в 1937 году была направлена экспедиция, возглавил которую профессор Льв Александрович Зильбер.

Специалистами экспедиции выяснено, что заболевание имеет вирусную природу и вызывается вирусом, который был назван вирусом весенне-летнего клещевого энцефалита (позднее – вирусом клещевого энцефалита). Вирусологами Е.Н. Левкович и М.П. Чумаковым в северном отряде и В.Д. Соловьевым и А.К. Шубладзе – в южном изолировано в общей сложности 29 штаммов этого вируса.



Лев Александрович Зильбер (1894–1966)

Уже в первые дни экспедиции Л.А. Зильбером была высказана гипотеза о том, что переносчиками инфекции являются иксодовые клещи. В.Д. Соловьев совместно с Е.Н. Павловским доказали возможность трансвариальной и трансфазовой передачи вируса у клещей. Определен круг хозяев, на которых паразитируют эпидемиче-

ски значимые виды клещей. Эти данные позволили определить, как происходит циркуляция возбудителя КЭ.

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.

Успех экспедиции был омрачен трагическими событиями: тяжело заболели и стали инвалидами, заразившись вирусом КЭ, М.П. Чумаков, В.Д. Соловьев, Е.В. Гневышева. В ходе 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. Профессор Л.А. Зильбер стал академиком АМН СССР, лауреатом Сталинской премии, разработал 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.

Значение открытия вируса КЭ выходит далеко за пределы установления этиологии конкретного заболевания. Это научное открытие дало мощный толчок развитию в СССР новой науки – вирусологии. Материалы экспедиций, наряду с исследованиями других инфекций и инвазий, легли в основу разработанного

академиком Е.Н. Павловским учения о природной очаговости болезней.

Этиология. Вирус клещевого энцефалита (*Tick-borne encephalitis virus*) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами. По антигенному родству выделяют вирусы комплекса клещевого энцефалита (ККЭ). В этот комплекс включены: вирусы Алма-Арасан, болезни леса Киасанур, Карши, КЭ, ОГЛ, Лангат, Повассан, Ройял-Фарм, геморрагической лихорадки Алхурма, шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО), Оленьих клещей.

Переносчиками всех вирусов ККЭ являются клещи. Большинство вирусов распространено в Азии, вирус КЭ – в Азии и Европе, ШЭО – в Европе. Вирус оленьих клещей выявлен только в Северной Америке. Вирус Повассан встречается и в Старом, и в Новом свете.

Вирусы КЭ разделяются на три основных подтипа (генотипа):

- дальневосточный, или генотип 1 (основной переносчик – клещи *Ixodes persulcatus*);
- урало-сибирский, или генотип 3 (основной переносчик – клещи *Ixodes persulcatus*);
- европейский, или генотип 2 (основной переносчик – клещи *Ixodes ricinus*).

Каждый из генотипов вируса, как правило, доминирует на определенной территории, где в то же время могут циркулировать штаммы, относящиеся к иным генотипам. Встречаются и более редкие генотипы. Вирус КЭ обладает географической и популяционной изменчивостью по антигенным и биологическим признакам. Тяжелое течение с высокой частотой очаговых поражений мозга и наибольшая летальность отмечены на Дальнем Востоке России.

Экология возбудителя. Два вида иксодовых клещей рода *Ixodes* являются основными переносчиками и резервуарными хозяевами вируса КЭ:

- *Ixodes persulcatus* в восточной (азиатской) части нозоареала, встречается также в европейской части, вплоть до северо-запада России и стран Балтии;

– *Ixodes ricinus* – в северной, западной, центральной, южной и юго-восточной Европе, на восток до реки Волги.

На границах ареалов имеются территории, где обитают оба вида. Ряд других видов клещей также способны сохранять и переносить вирус КЭ в очагах со смешанной иксодофауной, но они реже являются причиной заражения человека: *I. pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*, *D. nutalli*, *D. silvarum*, *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica*, *Hyalomma plumbeum*.

Фактическая зараженность переносчиков в очагах КЭ невысока и, по данным классических вирусологических методов, варьирует в пределах от долей процента до нескольких процентов. Существенно более высокие показатели приводят по данным чувствительных методов ИФА и ОТ-ПЦР, однако при оценке необходимо помнить, что они выявляют не сам вирус, а его антигены (ИФА) или нуклеиновые кислоты (ОТ-ПЦР). ИФА отличается недостаточной специфичностью при исследовании снятых (напитавшихся кровью) клещей. В целом инфицированность *I. ricinus* ниже, чем *I. persulcatus*, наблюдаются различия в зависимости от местоположения очага и конкретных условий циркуляции возбудителя.

Дополнительный резервуар – прокормители клещей: различные виды мелких и крупных млекопитающих, птицы. Число видов животных, на которых прокармливаются иксодовые клещи в природных очагах КЭ, достаточно велико. Личиночные и нимфальные стадии клещей передают и воспринимают вирус при питании на мелких лесных зверьках, прежде всего мышевидных, хотя они могут нападать и на более крупных животных. Половозрелые клещи прокармливаются на средних и крупных диких животных – зайцах, косулях, оленях, а также на сельскохозяйственных животных (крупный и мелкий рогатый скот). Птицы нижнего яруса также участвуют в прокормлении клещей и циркуляции вируса КЭ.

Изменения природных очагов КЭ в значительной степени зависит от характера хозяйственной деятельности. Такие ее виды, как лесохозяйственное и рекреационное освоение, выпас сельскохозяйственных животных вблизи населенных пунктов, интенсивное развитие индивидуального жилищного и дачного строительства, возрастание количества беспривязных собак

приводят к росту численности и видового разнообразия иксодовых клещей и их прокормителей, повышению лоймопотенциала очагов КЭ.

Ширина распространения природных очагов КЭ определяется экологическими связями вируса в условиях трехчленной паразитарной системы «вирус – клещи – позвоночные животные» с различными (основными и дополнительными) путями циркуляции. Клещи инфицируются при питании на животных с надпороговыми уровнями вирусемии. Показаны также опосредованная через организм хозяина горизонтальная передача вируса, трансвариальная и трансстадиальная передача у клещей, половой путь передачи от самцов иксодид к самкам при спаривании.

Эпидемиология. Сезонность активности клещей оказывает решающее влияние на динамику заболеваемости КЭ жителей эндемичных регионов. С окончанием зимнего периода и сходом снежного покрова клещи покидают лесную подстилку и появляются в сухостое и на низком кустарнике в ожидании животных-прокормителей. Характерна весенне-летняя сезонность. Клещи *I. persulcatus* обычно проявляют максимум активности с апреля по середину июля, для клещей *I. ricinus* характерен небольшой второй пик активности в начале осени.

Заражение вирусом КЭ чаще происходит при присасывании инфицированных клещей, реже – при употреблении сырого молока (преимущественно коз) в очагах. Установлено, что в процессе питания количество (титр) вируса в организме переносчика существенно увеличивается. Вирус проникает в кровь человека с началом кровососания, и при длительном (в течение нескольких дней) питании клеща инфицирующая доза возрастает.

Жертвами нападения инфицированных клещей становятся не только люди, постоянно находящиеся или выполняющие работы в очаге, но и дачники, туристы, сборщики грибов, ягод, различных растений, охотники, рыболовы, военнослужащие. Возможно заражение жителей городов в парковых зонах, где могут формироваться местные популяции переносчиков. Клещи могут заноситься в жилые помещения с одеждой, различными предметами, собаками и другими животными.

На протяжении периода официальной регистрации КЭ (с 1944 года) в России было зарегистрировано две большие

волны подъема заболеваемости. Первая волна достигла своего пика в середине 1950-х годов, когда было выявлено более 5 тысяч случаев в год. Затем отмечался постепенный спад заболеваемости до середины 1970-х годов. Следующая волна достигала максимума в 1996 г. и 1999 г., при этом цифры заболеваемости достигли небывало высокого уровня (7,0 на 100 тыс. населения, или более 10000 случаев в абсолютном выражении).

Заболеваемость КЭ носит циклический характер, который, с одной стороны, определяется меняющимся эпидемическим потенциалом очагов, а с другой – сочетанием социальных и сезонных факторов, ведущих к повышению или снижению риска заражения. Несомненно, на заболеваемость влияет уровень популяционного иммунитета, который повышается при проведении массовой вакцинации населения. Наблюдаемые в РФ изменения заболеваемости КЭ происходят в условиях осуществляемой системы предупредительных мероприятий на фоне растущих контактов населения, прежде всего городского, с очагами инфекции. В территориальном аспекте ряд регионов Сибири демонстрирует значительно более высокие уровни заболеваемости КЭ, чем административные территории европейской части России и Дальнего Востока.

Патогенез и патологическая анатомия. После внедрения вирус локально репродуцируется в клетках кожи. На месте присасывания в тканях развиваются дегенеративно-воспалительные изменения. При алиментарном пути заражения фиксация вируса происходит в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта.

Вирусемия при КЭ чаще имеет двухволновый характер. Первая (транзиторная) волна вирусемии обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации. В конце инкубационного периода возникает вторая волна вирусемии, совпадающая по времени с репродукцией вируса во внутренних органах. Заключительная фаза – внедрение и репликация вируса в клетках центральной и периферической нервной системы. В патологический процесс вовлекаются мягкая мозговая оболочка, серое вещество головного и спинного мозга, корешки спинальных нервов.

Патологоанатомически КЭ характеризуется диффузным воспалительным поражением головного и спинного мозга. Смерть чаще наступает в остром периоде заболевания (1–7-й день). Поражается преимущественно серое и в меньшей степени – белое вещество. Наиболее распространенные и интенсивные изменения отмечаются в ядрах продолговатого мозга и нервных клетках аммонова рога. На первый план выступают повреждения двигательных нейронов и сосудов микроциркуляторного русла. Наблюдаемые поражения неспецифичны и включают клеточное воспаление, гиперплазию, глиальную пролиферацию и некроз нейронов.

Прогрессирующие формы КЭ связывают с длительным сохранением вируса в клетках центральной нервной системы. В развитии персистентной инфекции значительную роль отводят мутантным формам вируса.

Клиника. Выделяют несколько клинических форм КЭ: инаппарантную (субклиническую), лихорадочную, менингеальную, менингоэнцефалитическую, менингоэнцефалополимиелитическую, полирадикулоневритическую.

Субклинические, наиболее частые формы инфекции сопровождаются кратковременной локализацией вируса в лимфатических узлах, клетках иммунной системы и вненевральной репродукцией без развития виремии. Отмечается формирование послеинфекционного иммунитета без клинических проявлений инфекции. Инкубационный период варьирует от 3 до 28 дней, в среднем 7–14 дней.

Длительность инкубационного периода не зависит от места присасывания клеща. В течении болезни отмечают несколько фаз: начальную фазу, в которой наблюдаются в основном общетоксический синдром, фазу неврологических расстройств с различными проявлениями поражения центральной и периферической нервной системы и фазу исходов. Варианты исходов: выздоровление и возможное сохранение остаточных неврологических нарушений, переход в хроническую форму или гибель больного.

Выделяют три степени тяжести течения болезни:

1) легкая степень (абортное течение): лихорадка в течение 3–5 дней, выздоровление в течение 3–5 недель;

2) средняя степень: отмечаются менингеальные и общемозговые симптомы, доброкачественный характер, выздоровление в течение 1,5–2 месяцев;

3) тяжелая степень, для которой характерны высокая летальность, затяжное и, как правило, неполное выздоровление; сохраняются стойкие резидуальные признаки в виде парезов, параличей, мышечной атрофии.

Формы клещевого энцефалита:

1) молниеносные формы болезни, при которых не успевают развиться характерные клинические признаки и летальность наступает в первые сутки заболевания;

2) хронические и рецидивирующие формы клещевого энцефаломиелита.

У ряда больных (8–15 % случаев) наблюдается продромальный период в течение 1–2 дней, проявляющийся слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, иногда болями в области мышц шеи, плечевого пояса, в поясничной области, чувства онемения в коже лица или туловища.

Типично острое или даже внезапное начало заболевания с лихорадки. Характерна выраженная лихорадка до 39–40,5 °С в течение 3–12 дней. Больные предъявляют жалобы на жар, ознобы, выраженную слабость, мучительную головную боль, ломоту в конечностях, поясничной области, тошноту, повторную рвоту, гиперестезии, фотофобии, боль в глазных яблоках. Сознание в первые дни болезни сохранено, но больные заторможены, сонливы.

Отмечаются гиперемия кожи лица, шеи и груди, сосуды склер и конъюнктивы инъецированы. Слизистые оболочки верхних дыхательных путей гиперемированы. Часто наблюдаются учащение дыхания, одышка. Нередко выявляется пневмония. Пневмонии в поздние сроки болезни прогностически неблагоприятны, так как протекают на фоне нарушения центральной регуляции дыхания и кровообращения.

Характерны брадикардия, приглушенность сердечных тонов, артериальная гипотензия. На электрокардиограмме могут выявляться признаки нарушения проводимости, признаки дистрофии миокарда. Тяжелая миокардиодистрофия может

привести к развитию острой сердечной недостаточности со смертельным исходом болезни.

Со стороны пищеварительной системы: обложенность языка, часто наблюдается тремор языка, вздутие живота и задержки стула. В случаях алиментарного заражения часто отмечаются увеличение размеров печени и селезенки.

На 3–4-й день, но иногда уже в первые дни болезни могут наблюдаться признаки очагового поражения ЦНС: парестезии, парезы конечностей, диплопия, эпилептиформные судороги. В этот период заболевания в месте присасывания клеща у большинства больных появляется ограниченная гиперемия или корочка.

Продолжительность начального периода составляет в среднем около недели.

В остром периоде болезни наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз (до $10,0\text{--}20,0 \times 10^9$ /л), увеличение СОЭ, гипогликемия, транзиторная протеинурия.

Лихорадочная форма проявляется общетоксическим синдромом, имеет доброкачественное течение. Нет симптомов поражения ЦНС. Болезнь длится 3–7 дней. Заболевание заканчивается, как правило, выздоровлением больного.

Менингеальная форма наиболее типична. Уже с первых дней болезни появляется менингеальная симптоматика на фоне интоксикационного синдрома. Наряду с высокой лихорадкой отмечаются сильная головная боль в теменно-затылочной области, усиливающаяся при движении, повторные рвоты на высоте головной боли, фотофобии, гиперракузии и гиперестезии кожи. Выявляются ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского.

Ликвор прозрачный, иногда опалесцирующий, вытекает под повышенным давлением (200–350 мм вод. ст.). Лабораторное исследование спинномозговой жидкости выявляет умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100–600 клеток в 1 мкл, изредка больше). Иногда в первые дни болезни в ликворе отмечается нейтрофильный плеоцитоз, который к концу первой недели сменяется на лимфоцитарный. Может быть повышение белка (1–2 г/л). Изменения в ликворе сохраняются

до 2–3 недель и более. Высокая температура держится до 7–14 дней. Исход болезни благоприятный.

Менингоэнцефалитическая форма проявляется в виде двух клинических вариантов: диффузного и очагового. При *диффузном менингоэнцефалите* на фоне общетоксических и менингеальных симптомов наблюдаются расстройство сна, нарушение сознания в виде глубокой комы, психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации, дезориентация во времени и пространстве. При более тяжелом течении присоединяются эпилептиформные припадки, фибриллярные подергивания мышц лица и конечностей, тремор рук, снижение мышечного тонуса. При *очаговом менингоэнцефалите* отмечаются парезы конечностей, парезы лицевого, подъязычного и других черепно-мозговых нервов, что приводит к птозу, стробизму, диплопии, парезу мягкого неба, афонии, нарушению глотания. Двигательные нарушения восстанавливаются медленно, в течение месяцев.

Менингоэнцефалополиомиелитическая форма, наиболее тяжелая форма болезни, наблюдается почти у трети больных. Наряду с общетоксическим и менингеальными синдромами наблюдаются признаки диффузного, очагового энцефалита и поражения

серого вещества спинного мозга. Типичным клиническим признаком болезни являются проявления поражения серого вещества спинного мозга, которые наблюдаются в первые дни болезни и через 3–4 дня становятся выраженными. Развиваются вялые парезы шейно-плечевой (шейно-грудной) локализации, которые могут нарастать в течение нескольких дней, а иногда до 2 недель. Парезы мускулатуры нижних конечностей выявляются редко. В конце 2–3 недели болезни (в период исходов) наблюдаются выраженная атрофия мышц – дельтовидных, трапециевидных, двуглавых, трехглавых и грудных (рис. В1 на цв. вкл.). При этом наблюдаются симптомы «свисающей на грудь головы», «горделивая осанка», «согбенная сутуловатая поза», приемы «туловищного забрасывания рук и запрокидывания головы».

При полирадикулоневритической форме, кроме общетоксических и менингеальных симптомов, возникают поражения

корешков и периферических нервов, что проявляется развитием парестезий (чувство «ползания мурашек», покалывание), нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей (симптомы «перчаток», «носков»), а также положительными симптомами «натяжения» (Лассега и др.).

При двухволновой лихорадке, которая преимущественно наблюдается при энтеральном механизме заражения, развивается двухфазная температурная реакция. Продолжительность каждой волны от 2–3 дней до недели, интервал между ними 1–2 недели. Температурная реакция сопровождается общетоксическими и менингеальными симптомами. Течение этой формы благоприятное.

Стандартное определение случая [1]

Диагностика базируется на клинических (предположительный случай), эпидемиологических (вероятный случай) и лабораторных (подтвержденный случай) данных.

Предположительный случай. Ввиду неспецифичности симптомов и клинических признаков клещевого энцефалита стандартное определение предположительного случая при классификации этого заболевания не используется.

Вероятный случай клещевого энцефалита ставится при остром тяжелом заболевании, сопровождающемся высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией и развитием синдрома менингита или менингоэнцефалита, характеризующегося как минимум четырьмя из следующих признаков:

- 1) гиперемия и одутловатость лица;
 - 2) вялость или возбуждение;
 - 3) головная боль;
 - 4) тошнота и рвота;
 - 5) менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, Кернига, у детей – Брудзинского) и одного из следующего:
- 6) присасывание клеща;
 - 7) контакт с клещом;
 - 8) эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем.

Подтвержденный случай клещевого энцефалита ставится при наличии одного из следующих:

- 1) изоляция вируса из крови или спинномозговой жидкости;
- 2) обнаружение РНК вируса клещевого энцефалита в ОТ-ПЦР;
- 3) выявление антител класса IgM к вирусу клещевого энцефалита методом ИФА в сыворотке крови или спинномозговой жидкости;
- 4) четырехкратное или более увеличение титра антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита.

Дифференциальная диагностика. Проводится с менингоэнцефалитами различной этиологии, полиомиелитом, абсцессами, опухолями, сосудистыми поражениями головного мозга, комами.

Лабораторная диагностика. Основные методы – вирусологические и серологические. Вирус КЭ можно выделить из крови и спинномозговой жидкости больных в первые 5–7 дней болезни. Производят внутримозговое заражение сосунков белых мышей, у которых вирус вызывает развитие параличей и парезов. При серологической диагностике используют РТГА (группоспецифическая диагностика), РСК (более видоспецифический тест, позволяет дифференцировать КЭ и ОГЛ), в последние годы ИФА для выявления IgM- и IgG-антител.

Идентификация вируса осуществляется и с помощью генетических методов (ОТ-ПЦР).

Лечение. Терапия клещевого энцефалита состоит из специфического, патогенетического и симптоматического лечения. Специфическая терапия направлена на применение противэнцефалитного донорского иммуноглобулина, который вводится ежедневно по 1,0 мл на 10 кг массы тела в течение трех дней внутримышечно. При тяжелой форме болезни препарат вводят два раза в сутки в дозе 6–12 мл с интервалом 12 часов, в последующие дни – один раз в день. При появлении второй волны лихорадки требуется повторное введение препарата.

В качестве этиотропной терапии применяется также ферментный препарат – рибонуклеаза (РНК-аза), которая, проникая через гематоэнцефалический барьер, задерживает размножение вируса в клетках нервной системы. Рибонуклеаза вводится внутримышечно в изотоническом растворе натрия хлорида

в дозе 30 мг через 4 часа (180 мг в сутки) в течение 4–5 дней. Перед введением проводят десенсибилизацию по Безредко.

В лечении клещевого энцефалита в последние годы применяются противовирусный препарат интерферон (реаферон, лейкоинтерферон и др.) и индукторы эндогенного интерферона (амиксин, циклоферон и др.)

Патогенетическая терапия направлена на дезинтоксикацию, дегидратацию. При тяжелом течении болезни проводят противошоковую терапию, назначают кортикостероиды, осуществляют борьбу с дыхательной недостаточностью. При судорожном синдроме применяют седативные средства (25 % раствор сульфата магния, реланиум, натрия оксибутират, барбитураты и другие). Выписка больных производится через 2–3 недели после нормализации температуры при отсутствии неврологических расстройств. Реконвалесценты подлежат диспансеризации.

Профилактика. Выделяют неспецифическую профилактику (борьба с переносчиками, использование средств индивидуальной защиты), экстренную серопрфилактику (введение в случае присасывания клещей в очагах противоклещевого иммуноглобулина), специфическую вакцинопрофилактику (использование инактивированной вакцины). Ни один из этих методов не может полностью обезопасить человека на неблагополучной (эндемичной) территории от заболевания КЭ, однако применение вакцины, а также иммуноглобулина в ранние сроки (первые сутки с момента присасывания клеща) существенно улучшает клинический прогноз.

Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся относительно доброкачественным течением, двухволновой лихорадкой, интоксикацией, умеренным геморрагическим синдромом и явлениями менингоэнцефалита.

История изучения. Впервые крупные эпидемические вспышки ОГЛ произошли в 1945–1946 гг. в нескольких лесостепных районах Омской области. Подобные заболевания вы-

являли в районах с развитой сетью озер еще в 1940–1945 гг. (Г.А. Сизимова, Б.П. Первушин и др.) Первые наблюдения в 1945 г. провели Г.А. Сизимова (инфекционист) и А.А. Гавриловская (микробиолог).

Вскоре природные очаги ее были обнаружены также в степных и лесостепных районах Новосибирской, Тюменской, Курганской и Оренбургской областей. Комплексными исследованиями экспедиции под руководством М.П. Чумакова и Р.А. Ахрем-Ахремовича (1947–1948 гг.) была установлена вирусная этиология болезни, ее переносчики – клещи из рода *Dermacentor*, предложены профилактические меры.



Профессор Г.А.Сизимова



Профессор Б.П. Первушин



Академик М.П.Чумаков



Профессор Р.А. Ахрем-Ахремович

Этиология. Возбудитель – РНК-содержащий арбовирус, относится к семейству *Togaviridae*, роду *Flavivirus*, группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Возбудитель болезни – вирус омской геморрагической лихорадки (англ.: *Omsk hemorrhagic fever virus* – ОНФV) был выделен в 1947 году из крови больного путем заражения белых мышей. Вирус ОГЛ близок по свойствам и происхождению к вирусу КЭ. Имеются гипотезы происхождения вируса ОГЛ от вируса КЭ.

Существует два геноварианта вируса, имеющих различное территориальное распространение (геновариант 1 – на западе нозоареала, геновариант 2 – в восточной части).

Экология возбудителя. ОГЛ – природно-очаговая инфекция, эндемичная для лесостепных районов Западной Сибири (преимущественно Омская и Новосибирская области) и, возможно, Северного Казахстана. Резервуаром возбудителя служат ондатры, водяные полевки, полевки-экономки, узкочерепные полевки, бурузубки. У зверьков бывает как острая форма заболевания, так и латентная инфекция. У ондатр ОГЛ вызывает тяжелый геморрагический энтерит, пневмонию и массовую гибель при эпизоотиях.

Заражение людей может происходить при присасывании луговых клещей *Dermacentor reticulatus* (клещевой тип заражения) или нетрансмиссивным путем – при прямом или опосредованном контакте с ондатрами (ондатровый тип). В последние десятилетия абсолютно преобладает ондатровый тип заражения.

Вирус выделяется с биовыделениями животных, что приводит к инфицированию окружающей среды. Возможно заражение человека алиментарным путем: через воду и пищевые продукты, зараженные выделениями грызунов. В этом случае заболевания могут возникнуть и зимой. Наряду с трансмиссивным и алиментарным путем животные и человек могут заражаться аэрогенным путем при вдыхании вирусосодержащего материала, попадающего в воздух при подсыхании выделений больных животных.

Эпидемиология. Чаще всего болеют люди, находившиеся в поле или лесу (работники сельского хозяйства, охотники, участвующие в промысле на ондатру). Заболевание носит спорадический или групповой характер. У местных жителей в

крови обнаруживаются антитела, поэтому чаще заболевают приезжие. После перенесенной болезни развивается стойкий иммунитет.

Клиника. Инкубационный период составляет 2–4 дня. Болезнь начинается остро, внезапно, с повышения температуры тела, достигая в первые же сутки 39–40 °С. Появляются выраженная слабость, разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах. Больные заторможены, апатичны, на вопросы отвечают неохотно. Лихорадка держится на высоких цифрах 3–4 дня, в последующем литически снижается и нормализуется к 7–10-му дню болезни. В среднем лихорадка длится от 7 до 10 дней. На 2–3-й неделе болезни почти у 50 % больных наблюдаются повторные волны лихорадки (рецидивы) продолжительностью от 4 до 14 дней.

При осмотре кожа лица, шеи и верхней части груди гиперемированы, лицо одутловатое, сосуды склер и конъюнктивы ярко инъецированы. Губы яркие, сухие, иногда покрыты кровавыми корками. С первых дней болезни может выявляться геморрагический синдром. Можно выявить петехиальные элементы на слизистой оболочке полости рта, в зеве и на конъюнктивах. Обильная геморрагическая сыпь в виде петехий чаще локализуется на передней или боковых поверхностях груди, на разгибательных поверхностях рук и ног. Иногда выявляются крупные кровоизлияния, которые могут превращаться в поверхностные некрозы. Появляются носовые кровотечения, легочные, кишечные, маточные. Однако, в отличие от крымской геморрагической лихорадки, геморрагический синдром при омской лихорадке отмечается непостоянно (у 20–25 % больных), реже наблюдается массивное кровотечение из желудочно-кишечного тракта и других органов.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются в виде снижения артериального давления, глухости тонов сердца, брадикардии, возможны дикротия пульса, отдельные экстрасистолы, расширение границ сердца влево и диффузные изменения миокарда на ЭКГ. Со стороны органов дыхания выявляются признаки бронхита, ларингита. Примерно у 30 % случаев выявляется мелкоочаговая пневмония, часто обнаруживается гепатомегалия. У 80–90 % больных выявляются

изменения со стороны почек в виде протеинурии. В период разгара болезни возможно развитие менингоэнцефалита (при тяжелых формах болезни). В гемограмме выявляются лейкопения, умеренный нейтрофилез со сдвигом влево, тромбоцитопения, замедление СОЭ. Летальность до 1 %.

Дифференциальная диагностика. Проводится с другими геморрагическими лихорадками, с клещевым энцефалитом, лептоспирозом.

Диагностика. При диагностике учитывают эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, сезонность, нападение клещей, контакты с грызунами, уровень заболеваемости и др.) и характерные клинические проявления (внезапное начало, раннее проявление геморрагического синдрома и др.).

Для подтверждения диагноза используются РСК, реакции нейтрализации и пассивной гемагглютинации. В первые дни болезни вирус может быть выделен из крови. Для серологических исследований используют парные сыворотки больного, взятые с интервалом 10–15 суток.

Вирус ОГЛ антигенно близок вирусу КЭ, их серологическая дифференциация осуществляется в РСК с растворимыми антигенами и с помощью молекулярно-биологических методов.

Вирус высоковирулентен для новорожденных и взрослых белых мышей при внутримозговом заражении; наиболее высокие титры обнаруживаются в мозге новорожденных мышей. Вирус можно также пассировать в церебральных пассажах на молодых белых крысах.

Вирус ОГЛ репродуцируется в нескольких видах клеточных культур тканей, но только в культурах клеток тканей эмбриона свиньи дает выраженный цитопатогенный эффект с разрушением монослоя клеток. Он образует бляшки – негативные колонии вируса под слоем агара в клеточных культурах эмбрионов свиней, хомяков и кур.

Вирус ОГЛ идентифицируют в РСК, в опытах нейтрализации иммунными и гипериммунными гомологичными сыворотками, в реакциях подавления гемагглютинации и диффузионной преципитации в агаре.

Лечение. Показан постельный режим. Этиотропного лечения нет. При развитии бактериальных осложнений назначают антибиотики. Проводится патогенетическое лечение. Рекомендуются гемостатические препараты, тонизирующие сосудистую стенку, витамины, сердечные средства. При кровотечениях назначают переливание крови и плазмы. При развитии тромбогеморрагического синдрома используют внутривенное введение гепарина по 10 000–40 000 ЕД в сутки.

Профилактика. Вакцинация против КЭ обеспечивает перекрестный протективный иммунитет против ОГЛ. После переболевания ОГЛ сохраняется стойкий послеинфекционный иммунитет не только к вирусу ОГЛ, но и к КЭ.

Профилактические мероприятия должны предусматривать в первую очередь истребление ондатр и других околоводных видов мелких зверьков на ондатровых водоемах.

Энцефалит Повассан

Энцефалит Повассан (encephalitis Powassan) – инфекционная болезнь из группы клещевых вирусных энцефалитов, вызываемая одноименным флавивирусом комплекса КЭ; по клинической картине сходна с клещевым весенне-летним энцефалитом; встречается в Канаде и США.

История изучения. Впервые вирус выделен D. McLean и W.L. Donohue (1958) в Канаде (г. Повассан, Онтарио) из мозга погибшего от энцефалита пятилетнего ребенка.

Этиология. Вирус Повассан входит в состав семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus* группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Антигенно близок вирусу КЭ. Описан также новый близкий генотип «deer tick virus» (вирус оленьих клещей), распространенный в Северной Америке параллельно с классическим генотипом вируса Повассан. Этиологически близкий вирус Алма-Арасан выявлен в 1977 г. в низкогорьях в Казахстане (в окрестностях г. Алматы, ущелье Алма-Арасан), выявлена спорадическая заболеваемость с явлениями менингита [2].

Экология возбудителя. Вирус распространен на востоке США и Канады, выявлен на Дальнем Востоке России.

В американских очагах переносчиками возбудителя являются иксодовые клещи рода *Ixodes* (*I. marxi*, *I. cookei*, *I. spinipalpis*) и *Dermacentor andersoni*, теплокровными хозяевами – ряд видов диких зверьков местной фауны – белки, бурундуки и др. Показана инфицированность «вирусом оленьих клещей» *Ixodes scapularis* в штате Нью-Йорк и наличие антител к этому вирусу у представителей местной фауны, предполагается его роль в заболеваемости населения [3].

В России вирус Повассан выделен в 1972 году из клещей *H. longicornis*, собранных с растительности на территории Хансанского района Приморского края. Определена инфицированность этим вирусом клещей *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica*, *H. conglucornis*, *Dermacentor silvarum*, *I. persulcatus*.

Эпидемиология. Спорадические случаи выявляют в северных штатах США и на юге Канады. Спорадическая заболеваемость выявлена в ландшафтном поясе южной тайги и лиственных лесов в Приморском крае.

Клинико-патогенетические особенности. Инкубационный период составляет около одной недели. Заболевание нередко протекает тяжело, с поражением центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит), часто оставляя после себя неврологические дефекты. У больных развивается высокая температура, сильная головная боль, дезориентация, рвота, конвульсии, кома, параличи. Отмечены летальные случаи.

Лабораторная диагностика. Вирус изолируют из крови и ликвора. Серологические исследования проводят с помощью реакции торможения гемагглютинации, связывания комплекта, реакции нейтрализации.

Лечение и профилактика. Специфические методы и средства лечения и профилактики отсутствуют. Вакцина против КЭ неэффективна в силу выраженных антигенных различий вирусов КЭ и Повассан. Профилактика сводится 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.

Шотландский энцефаломиелит овец

Шотландский энцефаломиелит овец вызывается одноименным вирусом и вызывает характерное тяжелое заболевание центральной нервной системы у овец («вертячку овец» – «loupingill»), в некоторых случаях нейроинфекцию у людей.

История изучения. Заболевание регистрируется главным образом на Британских островах, известно с середины XIX века. Вирусная этиология заболевания установлена в 1929 году W.A. Poll. Штаммы вируса ШЭО выделены в Испании, Португалии, Греции, Болгарии, Турции, Норвегии.

Этиология. РНК-содержащий вирус, входящий в семейство Flaviviridae, группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами.

Экология возбудителя. Переносчики и природный резервуар вируса – клещи *I. ricinus*, разные стадии развития которых прокармливаются на оленях, сернах, зайцах, куницах, мышевидных грызунах, землеройках, барсуках, ежах, куропатках, летучих мышах.

Эпидемиология. Заболевания у людей описаны в 1934 г. Они выявляются крайне редко, известно около 20 случаев заболеваний после присасывания клещей. Преимущественно болеют фермеры, ветеринары. Описаны случаи лабораторного заражения с респираторным механизмом.

Клинико-патогенетические особенности. Инкубационный период составляет 4–7 дней, поднимается температура, возникает общая слабость. Начало заболевания носит гриппоподобный характер. Период вирусемии составляет 2–11 дней. Затем наступает атаксия, выявляются менингеальные знаки, может быть рвота, дезориентация, нарушения слуха и зрения. У людей болезнь заканчивается выздоровлением через 3–4 недели.

Лабораторная диагностика. Вирус изолируют из крови и ликвора. Серологические исследования проводят с помощью реакции торможения гемагглютинации, связывания комплекта, реакции нейтрализации, реакцией непрямой иммунофлюоресценции с выявлением IgM-антител и определением антител в динамике инфекционного процесса. Дифференциальный диагноз осуществляется со всеми энцефалитами и

менингоэнцефалитами, включая вирусные инфекции комплекса КЭ, энтеровирусные энцефалиты, полиомиелит и др.

Лечение и профилактика. Специфическое лечение отсутствует, симптоматическая терапия дает удовлетворительные результаты. Разработана формолвакцина, которая используется для вакцинации овец и лабораторных работников. Неспецифическая профилактика включает противоклещевые мероприятия, санитарное просвещение населения эндемичных территорий.

Болезнь леса Кьясанур

Болезнь Кьясанурского леса (БКЛ) – природно-очаговое заболевание, вызываемое вирусом БКЛ, передающееся преимущественно через присасывание клещей и характеризующееся развитием тяжелой лихорадки с выраженным геморрагическим синдромом.

История открытия. Начиная с 1955 года в Индии, на небольшой территории тропических лесов в штате Майсор, округе Шимога (южная часть страны) ежегодно регистрировали вспышки ранее неизвестной болезни среди лиц, работавших на заготовке леса. Случаи заболеваний приходились на весенне-летние месяцы с пиком в апреле-мае. Как правило, им предшествовали эпизоотии среди обезьян с высокой летальностью.

Заболевшие отмечали, что за 7–10 дней до начала заболевания они подвергались нападению клещей. В 1957 году Т.Н. Work и его коллеги выделели 35 штаммов вируса-возбудителя данного заболевания от больных людей и обезьян. Как выяснилось, эпизоотии среди обезьян и заболеваемость местного населения связаны между собой. Заболевание получило название болезни кьясанурского леса, антигенно вирус оказался близок к вирусу КЭ.

Этиология. Возбудителем заболевания является вирус (англ.: Kiasanur forest disease virus – KFDV), входящий в состав семейства *Flaviviridae*, род *Flavivirus*, группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Вирус обладает свойствами, типичными для этой группы вирусов: размер вириона около 40 нм, состоит из однополой молекулы РНК положительной полярности, ассоциированной с капсидным белком С, суперкапсидной двуслойной липидной оболочки, куда встроены

белок оболочки гликопротеин Е и минорный белок М. Помимо человека вирус патогенен для обезьян макак (*Macaca radiata*) и лангуров (*Presbytis extellus*), при экспериментальном заражении – для новорожденных и молодых белых мышей.

Вирус БКЛ обладает антигенным сходством с вирусами комплекса КЭ, однако в серологических тестах выявляются различия, которые следует квалифицировать как видовые.

Экология вируса. Эндемичная территория охватывает 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 [3]. С наибольшим постоянством вирус БКЛ выделяется от различных стадий метаморфоза клещей *Haemaphysalis spinigera*.

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 БКЛ.

Эпидемиология. Подъем заболеваемости среди людей обычно совпадал с эпизоотиями и гибелью обезьян. Пик заболеваемости наступал в апреле-мае. Преимущественный возраст заболевших 20–40 лет. Помимо трансмиссивного пути заражения 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 БКЛ в Индии отсутствовали, однако в 1983 году было зарегистрировано 1555 больных, из которых 150 умерли. В дальнейшем ежегодно регистрировали до 1000 случаев болезни. Подъем заболеваемости связывают с интенсивной рубкой леса, вследствие чего возросла численность выпасающегося скота и клещей *Haemaphysalis spinigera*, в том числе инфицированных вирусом БКЛ.

Патогенез и патологическая анатомия. Патогенез къясанурской лесной болезни сходен с патогенезом ОГЛ. В основе патогенеза лежит поражение вирусом клеток эндотелия сосудов, преимущественно микроциркуляторного русла. Это сопровождается развитием геморрагического синдрома и органами проявлениями за счет нарушения микроциркуляции в коже, оболочках мозга, легких, почках, надпочечниках. Закономерно развитие инфекционно-токсического шока, выраженность которого определяет тяжесть заболевания [4].

У больных, погибших от къясанурской 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.

Клиника. Инкубационный период составляет 3–8 дней. Начальный период длится 2–3 дня и характеризуется внезапным повышением температуры тела до 39–40 °С с потрясающим ознобом, общей слабостью, головной болью, миалгиями (особенно в поясничной области и в мышцах голени). У больных наблюдаются периорбитальные боли, фотофобия, кашель, боли в животе, суставах. Характерна гиперестезия кожи. Нередко развивается прострация.

С 3–4-го дня болезни, в период разгара заболевания, состояние больных ухудшается. Появляются тошнота, рвота, жидкий стул. Нередко наблюдается помрачение сознания, возбуждение больных.

При осмотре отмечают инъекция сосудов конъюнктивы и склер. В зеве слизистая гиперемирована, на мягком небе папуло-везикулезные элементы, которые имеют большое диагностическое значение.

На коже туловища и конечностей возможна геморрагическая сыпь (пурпура). Наблюдаются кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, нередко кровохарканье. Пальпируются увеличенные шейные и подмышечные лимфатические узлы, часто развивается генерализованная лимфаденопатия.

К 7–10-му дню болезни в утренние часы температура тела несколько снижается, иногда – до нормальных цифр, но к вечеру вновь повышается.

Лабораторная диагностика. Выделение вируса КЛБ производят в первые пять дней заболевания 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 со специфическими дезоксиолигонуклеотидными зондами, ОТ-ПЦР, секвенирования.

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

Профилактика. Комплекс профилактических мероприятий включает акарицидные обработки очаговых территорий, борьбу с грызунами, использование индивидуальных средств защиты от присасывания клещей (защитная одежда, применение репеллентов и акарицидов). В Индии разработана и успешно применяется вакцина против КЛБ. Применение вакцины против КЭ неэффективно.

Геморрагическая лихорадка Алхурма

Тяжелое заболевание, характеризующееся симптомами геморрагической лихорадки и энцефалита.

История изучения. Возбудитель – вирус Алхурма выделен впервые от больного с геморрагическим синдромом во время вспышки в Саудовской Аравии.

Этиология. 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 кьясанурской лесной болезни (КЛБ). Оценка дивергенции этих двух вирусов свидетельствует об их происхождении от общего

предшественника примерно 66–177 лет тому назад. Некоторые авторы даже рассматривают вирус Алхурма как генетический вариант вируса КЛБ. Изоляты вируса Алхурма составляют гомогенную группу с совместной эволюцией в течение 4–72 лет. Это может свидетельствовать о возникновении лихорадки Алхурма в современный период [5].

Экология возбудителя. Переносчиком вируса является аргасовый клещ *Ornithodoros savignyi*, паразитирующий преимущественно на верблюдах и нападающий на людей. В дальнейшем было показано, что ареал вируса шире, чем предполагалось и, возможно, соответствует ареалу основного переносчика.

Клиника. Клиническое течение тяжелое с развитием геморрагического синдрома и высокой летальностью. С 1994 по 2005 годы в Саудовской Аравии выявлено 24 случая инфекции, связанной с этим вирусом.

Лихорадка Карши

Вирус Карши является возбудителем спорадического лихорадочного заболевания человека, регистрируемого в странах Средней Азии.

История изучения. Вирус выделен в 1972 году Д.К. Львовым с соавторами из клещей *Ornithodoros savignyi*, собранных в норах больших песчанок *Rhombomis opimus* в Каршинской степи Узбекистана.

Этиология. 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 Тиг (Туркмения) вируса Карши продемонстрировала существование как минимум двух генотипов этого вируса.

Экология возбудителя. Первоначально вирус выделен из клещей *Ornithodoros papillipes* в Узбекистане, вирус также изо-

лирован в Южном Казахстане (Алма-Атинская область) из клещей *Hyalomma asiaticum* и *Dermacentor marginatus*, от большой песчанки.

Экспериментально показано накопление вируса в клещах *Hyalomma asiaticum* и *Dermacentor daghestanicus*, в слюнных железах комаров *Culex pipiens molestus*, *Anopheles atroparvus* и *Aedes aegypti*, что доказывает принципиальную возможность биологической трансмиссии вируса этими переносчиками.

Клиника. Инкубационный период в среднем составляет 3–4 дня. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38,0–40,0 °С. Температура сопровождается ознобом, головной болью, головокружением, сыпью. При осмотре больных отмечается гиперемия слизистой зева, инъекция склер, гиперемия конъюнктив, увеличение печени. Исход инфекции благоприятный.

Энцефалит вирусный Лангат

Вирус Лангат является наименее вирулентным из вирусов комплекса КЭ («природно аттенуированным»), данные о его способности вызывать энцефалиты у людей противоречивы. В районах циркуляции этого вируса в Малайе не было зарегистрировано каких-либо заболеваний, сходных с вызываемыми другими вирусами комплекса КЭ.

История изучения. Вирус Лангат выделен Смитом из клещей *Ixodes granulatus* в Малайзии в 1956 году и первоначально на основании антигенных свойств отнесен к вирусу КЭ.

Этиология. Дальнейший анализ показал, что это самостоятельный вирус антигенного комплекса КЭ, отличающийся от остальных меньшей патогенностью.

1.2. Буньявирусные инфекции

Название происходит от названия деревни Буньямвера в Уганде, где были выделены вирусы прототипной антигенной группы Буньямвера. В состав семейства входят пять родов: *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* и

Tospovirus. Вирион имеет сферическую форму диаметром 80–110 нм. Липидная суперкапсидная оболочка содержит шипики – поверхностные гликопротеиды G_n и G_c. Геном состоит из трех сегментов одноцепочечной РНК негативной полярности.

Род *Nairovirus* включает не менее 27 вирусов, относящихся к семи антигенным группам – Дера-Гhazi-Хан, Дугбе, Кальюмб, Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), Сахалин, Тиафора, Хьюз [2]. Большинство вирусов передаются иксодовыми клещами, и лишь четыре – мокрецами и комарами. Основной найровирус в России и странах СНГ – вирус ККГЛ. Три вируса – Сахалин, Парамушир и Рукутама выделены на Дальнем Востоке из иксодовых клещей *Ixodes uriae* с птичьих базаров. В группу ККГЛ входит, наряду с различными генотипами вируса ККГЛ, вирус Хазара, выявленный в Азии в иксодовых клещах.

Род *Orthobunyavirus* включает порядка 150 вирусов 13 антигенных комплексов. Из них от иксодовых клещей выделено всего два вируса – Багих и Матрух (антигенный комплекс Тете), из гамазовых клещей – только вирус Бакау (выделен также от комаров).

Род *Phlebovirus* включает порядка 30 вирусов, включающих два антигенных комплекса – неаполитанской москитной лихорадки (НМЛ) и Укуниеме. Основными переносчиками являются москиты. Четыре вируса антигенного комплекса Укуниеме (Манав, Прекариус-Пойнт, Укуниеме и Залив Терпения) выделены из иксодовых и три (Гран-Арбо, Манав, Понтеве) – из аргасовых клещей. Из них вирусы Манав и Залив Терпения выявлены в Азии, Понтеве, Гран-Арбо и Укуниеме – в Европе.

Род *Tospovirus* включает вирусы растений.

К неклассифицированным буньявирусам относят переносимые клещами вирусы Бханджа, Иссык-Куль, Тамды, Арташат, Раздан, Хасан.

Крымская-Конго геморрагическая лихорадка

Крымская-Конго геморрагическая лихорадка – острая вирусная природно-очаговая инфекция с обширным нозоареалом, передаваемая иксодовыми клещами, характеризующаяся

высокой, часто двухволновой лихорадкой с выраженным геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией и высокой летальностью.

История открытия. Весной-летом 1944 г. в степных районах Крыма, сразу после освобождения этой территории от немецких войск, наблюдали своеобразное острое лихорадочное заболевание среди солдат Красной Армии и гражданского населения. Заболевание характеризовалось спорадичностью случаев, рассредоточенных на большой территории степных районов, приуроченных к периоду полевых работ (май – август). Было отмечено небывалое увеличение численности клещей *Hyalomma marginatum marginatum* Koch и частые жалобы больных на присасывание клещей. Заболевание протекало часто с геморрагическим синдромом, летальность составила 8 %.

В 1944–1946 гг. в Крыму работали комплексные экспедиции Всесоюзного института экспериментальной медицины АМН СССР с участием военных врачей. В результате проведенных работ М.П. Чумаковым впервые научно обосновано существование самостоятельного природно-очагового заболевания человека, получившего название «Крымская геморрагическая лихорадка» (КГЛ), установлены вирусная природа и трансмиссивный путь передачи посредством иксодовых клещей *Hyalomma marginatum marginatum* Koch.

В других регионах бывшего СССР – республиках Средней Азии и Казахстане во второй половине 1940-х – начале 1950-х гг. выявлены случаи острой лихорадочной болезни с выраженным тяжелым геморрагическим синдромом и высокой летальностью. Заболевание ККГЛ в Средней Азии было первоначально описано В.В. Сиповским в журнале «Клиническая медицина» (1944). Позднее вспышка неизвестного заболевания с профузным кровотечением наблюдалась в Узбекистане, Таджикистане и Туркмении [6].

Следует отметить, что заболевание ККГЛ у жителей Средней Азии было известно давно под разными названиями: «Кара-Халак» (черная смерть) – у узбеков и «Хунгибта» или «Хунымуны» у таджиков. С 1947 г. заболевание носило название «Среднеазиатская геморрагическая лихорадка» (СГЛ) и

выделялось в самостоятельную нозологическую единицу. Идентичность возбудителя ККГЛ и СГЛ и клиническое соответствие доказаны М.П. Чумаковым и Е.В. Лещинской в 1967 г. [6]. Заболевания возникали в течение весеннего и летнего сезонов и отличались высокой контагиозностью, частыми случаями внутрисемейных и внутрибольничных заражений.

Особенности эпидемиологии и клиники заболевания явились основанием для предположения об их нозологической самостоятельности, вследствие чего возникли названия «Узбекская геморрагическая лихорадка» и «Среднеазиатская геморрагическая лихорадка». В результате исследований с использованием различных экспериментальных моделей была показана вирусная этиология узбекской геморрагической лихорадки.

В 1950-е и 1960-е гг. 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, в результате которых была воспроизведена устойчивая репродукция вируса КГЛ в организме новорожденных белых мышей, некоторых клеточных культур и получены штаммы вируса. Эти работы привели к 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 выявлено лихорадочное заболевание, описанное как «Лихорадка Конго». 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 территориях Южной Европы, Азии, ряда стран Африки.

Этиология. Возбудителем инфекции является вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (англ. – *Cribean-Congo hemorrhagic fever virus* – ССНФV), относящийся к семейству *Bunyaviridae*, роду *Nairovirus*.

Идентичность вирусов – возбудителей крымской геморрагической лихорадки, среднеазиатской геморрагической лихорадки и лихорадки Конго была установлена на основании

результатов исследования антигенного сходства изолятов из этих регионов.

Молекулярная эпидемиология. В результате филогенетического анализа, основанного на структуре S-сегмента генома, выявлено семь субтипов вируса, имеющих определенную территориальную приуроченность. Российские и один болгарский штаммы объединены в отдельную группу, которую именуют основной (или первой) европейской генетической группой. Эта группа разделяется на две подгруппы по географическому признаку: в одну входят штаммы из России, а в другую – из Болгарии и других стран Юго-Восточной Европы. 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, сформировали ряд подгрупп, что свидетельствовало о гетерогенности вирусной популяции.

Определенный интерес представляют данные о различиях в кластеризации штаммов при филогенетическом анализе S- и M-сегментов генома вируса ККГЛ. 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 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 Украины – *H. marginatum*, в Казахстане – *H. asiaticum*, в Средней Азии – *H. anatolicum* и *H. detritum*.

По данным С.Е. Смирновой [6], исследовавшей с помощью биопробы на новорожденных белых мышях, иммуноферментного анализа и метода флюоресцирующих антител инфицированность вирусом ККГЛ более 55000 клещей разных видов, собранных в Ростовской и Астраханской областях, Ставропольском крае, Республике Калмыкия, Крыму и Болгарии в период 1968–2000 гг., спонтанная зараженность вирусом была обнаружена чаще всего у клещей *H. marginatum*, также

у таких видов, как *I. ricinus*, *H. punctata*, *R. bursa*, *R. sanguineus*, *R. rossicus*, *D. marginatus*.

В азиатских очагах (Таджикистан, Туркмения, Азербайджан, Казахстан) при исследовании около 21000 клещей в период 1968–1976 г. вирус ККГЛ был обнаружен 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. anaticum*, *H. an. excavatum*, *H. impeltatum*, *H. impressum*, *H. truncatum*, *Amblyomma variegatum*, *Boophilus calcaratus*, *B. microplus* [2].

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 экспедиционных работ в Крыму в качестве позвоночного хозяина вируса установлен заяц-русак.

В дальнейшем исследование диких животных на присутствие антител к вирусу ККГЛ показало участие в циркуляции вируса в европейских очагах (Астраханская обл., Крым, Болгария) помимо зайца-русака ушастого ежа, малой белозубки, обыкновенной полевки, лесной мыши, а в азиатских очагах (Таджикистан, Туркмения, Иран) – тонкопалого суслика, домово́й 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).

Вероятно, домашние животные являются основным резервуаром 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. Полагают, что птицы могут разносить зараженных вирусами клещей во время кормовых кочевок и сезонных миграций.

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 выявляются внутрибольничные и семейные вспышки, возникающие в результате контактов с больными (рис. 1).

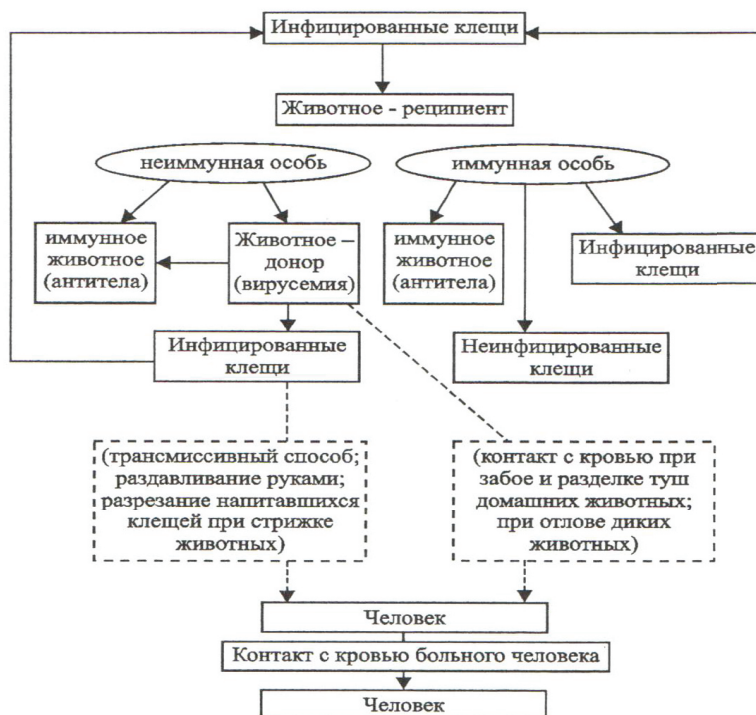


Рис. 1. Схема циркуляции вируса ККГЛ в природном очаге и возможные способы заражения человека (Смирнова С.Е., 2007)

Кривая заболеваемости людей связана с динамикой численности и активности клещей в природе. По данным С.Е. Смирновой, одной из наиболее опасных ситуаций, в которых происходит заражение человека вирусом ККГЛ, является стрижка овец [6]. 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 клещей, их раздавливании.

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 представлены ареалы клещей *Hyalomma* и вируса ККГЛ, а также нозоареал инфекции (рис. 2).

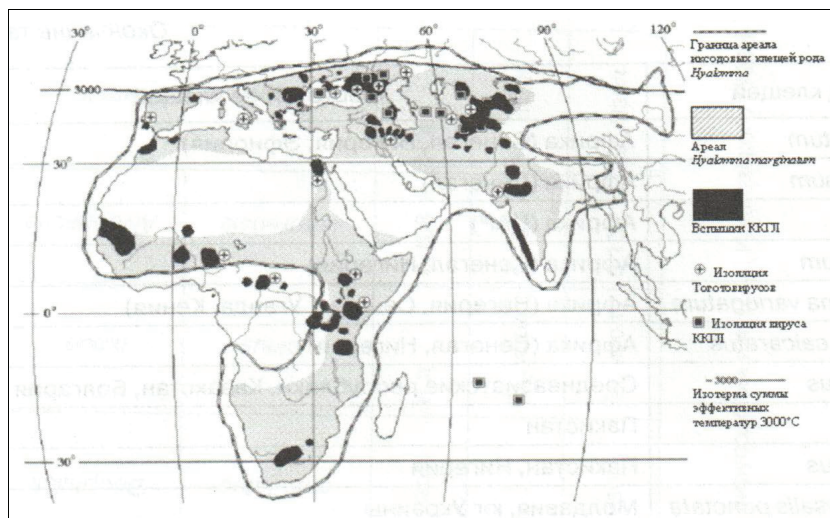


Рис. 2. Ареалы клещей *Hyalomma* и районы вспышек ККГЛ

В Российской Федерации начиная с 1999 года отмечается резкий подъем заболеваемости в ряде регионов юга европейской части, прежде всего в Ростовской, Астраханской областях, Ставропольском крае, Республиках Калмыкия и Дагестан. Это связано с резким ростом численности клещей *Hyalomma marginatum* на фоне снижения объемов противоклещевых обработок скота.

Патогенез и патологическая анатомия. Воротами инфекции являются кожа в месте укуса клеща или дефекты (повреждения) кожи при контакте с выделениями, содержащими инфицированную кровь. В месте присасывания клеща изменений кожи не наблюдается. В основе патогенеза – развитие васкулита с поражением сосудов микроциркуляторного русла. Первичная репродукция вируса происходит в эндотелии сосудов, ретикулоэндотелиальной системе. 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 органическими кровотечениями [7]. Высокая концентрация вируса в крови больного является прогностическим признаком 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 [8]. 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 картина. Общепринятой клинической классификации ККГЛ нет. В клинической практике чаще применяют классификации А.А. Колачева и Е.В. Лещинской (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая классификация А.А. Колачева

Периоды	Формы	По тяжести	Осложнения
- начальный	с геморрагическими проявлениями	легкая	пневмония перитонит паротит
- разгара		среднетяжелая	
- выздоровление	без геморрагических проявлений	тяжелая	эпидидимит сепсис

Классическая классификация Е.В. Лещинской

I. ККГЛ с геморрагическим синдромом

1. Тяжелая форма:
 - а) без полостных кровотечений;
 - б) с полостными кровотечениями.
 2. Среднетяжелая форма:
 - а) без полостных кровотечений;
 - б) с полостными кровотечениями.
 3. Легкая форма.
- II. ККГЛ без геморрагического синдрома
1. Среднетяжелая форма;
 2. Легкая форма.

Выделяют инаппарантную (субклиническую) форму заболевания.

Диагностика данной клинической формы возможна при активном наблюдении и обследовании пациентов, обратившихся по поводу укуса клеща, а также контактных лиц из групп риска. Больные ККГЛ легкими формами без геморрагического синдрома, как правило, остаются невыявленными, так как не обращаются за медицинской помощью либо наблюдаются с ошибочными диагнозами.

Инкубационный период равен от 3 до 12 дней, в среднем 3–7 дней.

В течение заболевания выделяют следующие клинические периоды:

- предгеморрагический, или начальный;
- геморрагический период соответствует разгару заболевания;
- реконвалесцентный;
- отдаленные последствия ККГЛ.

Тяжесть состояния больных ККГЛ определяется проявлениями общеинфекционного синдрома (выраженность лихорадки, слабость, головная боль, анорексия и т.д.) и геморрагического синдрома (ГС), который является основным в оценке тяжести состояния и в прогнозировании исхода заболевания.

Длительность предгеморрагического периода составляет от одного до семи дней, в среднем 3,1 дня. Ведущими в клинической картине являются симптомы общей интоксикации: температура повышается до 39–40 °С, озноб, головная боль, ломота, отсутствие аппетита, адинамия. На этом фоне могут

наблюдаться повторные рвоты, боли в животе, особенно в эпигастральной области, и поясничные боли. Такие симптомы, как гиперемия лица и склер, иногда – шеи и груди, пятнистая энантема на слизистой мягкого и твердого неба, брадикардия, гипотония, обусловленные ранним поражением вегетативной системы, имеют основное значение для ранней диагностики ККГЛ.

Начало геморрагического периода болезни в большинстве случаев соответствовало трем-пяти дням болезни, варьируя от первого до восьмого дня. Период разгара совпадает с началом развития геморрагического синдрома различной степени выраженности (рис. В2 на цв. вкл.).

Неблагоприятный предвестник – нормализация температуры на фоне усиления геморрагического синдрома. Состояние больного резко ухудшается. Появляются петехиальная сыпь на боковых поверхностях груди, животе, кровоизлияния на коже и слизистых оболочках (рис. В3 на цв. вкл.). Наблюдается повышенная кровоточивость десен, мест инъекций. Геморрагические проявления характеризуются также носовым, желудочно-кишечным, почечным, маточным (у женщин) кровотечениями.

Со стороны центральной нервной системы наблюдается вялость, адинамия, спутанное сознание. Отмечают двигательное возбуждение, галлюцинации. Часто положительны менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, Брудзинского).

В данном периоде наблюдаются наиболее выраженные патологические изменения со стороны внутренних органов. Изменения со стороны органов дыхания при ККГЛ встречаются редко: выслушиваются сухие рассеянные хрипы, у немногих больных наблюдаются пневмонии, в том числе геморрагические. При этом изредка обнаруживались сухие и геморрагические плевриты. Поражение легочной ткани связано не только со специфическим воздействием вируса ККГЛ, но и с циркуляторными расстройствами и кровотечениями в ткань легких.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ККГЛ сводятся к брадикардии, приглушенности тонов сердца и гипотонии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются отсутствие аппетита, появление тошноты и рвоты, болей в животе, дисфункции кишечника и кровотечений из слизистых оболочек, выстилающих желудочно-кишечный тракт. Отмечается увеличение печени, развитие желтухи.

Патологические изменения со стороны мочевыделительной системы у больных ККГЛ выражались болями в пояснице, положительным симптомом Пастернацкого, возможными олигурией и анурией, почечными кровотечениями.

В крови отмечаются: увеличение количества эритроцитов и гемоглобина (в случаях с кровотечениями развивается гипохромная анемия), лейкопения, тромбоцитопения, нормальная или замедленная СОЭ (она постепенно увеличивается в течение геморрагического периода болезни, достигая 50–60 мл в час). В моче – альбуминурия, микрогематурия, иногда – цилиндрурия. К предикторам тяжелого течения и летального исхода заболевания относятся: снижение тромбоцитов и уровня гемоглобина, высокая активность аспартат-аминотрансферазы и аланин-аминотрансферазы в крови.

Период реконвалесценции у большинства больных ККГЛ проходит обычно очень медленно, растягивается на несколько месяцев. Длительно сохраняется астеновегетативный синдром, медленно нормализуются лабораторные показатели крови и мочи. Многие больные после выписки из стационара остаются длительное время нетрудоспособными.

Летальность – 15–30 %, прогноз серьезный.

Несмотря на то что геморрагический синдром при ККГЛ является одним из типичнейших признаков, еще в первую вспышку ККГЛ в Крыму было установлено, что у небольшой части больных он может оказаться клинически невыраженным. В настоящее время большинством авторов признается течение ККГЛ у части больных без геморрагического синдрома (7–9 %)[7].

Стандартное определение случая [9]

Предположительный случай

Любой пациент, проживающий или находящийся на эндемичной по ККГЛ территории, обратившийся по поводу остро

начавшегося с повышения температуры тела заболевания, имеет как минимум один из следующих клинических признаков:

- сильную головную боль,
- мышечные боли,
- тошноту или рвоту,
- боли в животе или диарею,
- положительный симптом жгута.

В период 14 дней до начала заболевания отмечалось наличие одного из нижеперечисленных факторов риска развития ККГЛ в эпиданамнезе:

- укусы или контакт с клещом;
- уход за животными (выпас, дойка и др.);
- наличие животных, включая собак в домашнем хозяйстве;
- контакт с кровью, шкурами, тканями животных при их разделке, убое, транспортировке и реализации;
- контакт с больным человеком с кровотечением;
- нахождение на открытой территории (работа в поле, отдых на природе и др.);
- работа в лаборатории с кровью, тканями людей/животных или с клещами.

Вероятный случай

Пациент, проживающий или находившийся на эндемичной по ККГЛ территории в период 14 дней до начала заболевания имеет признаки, соответствующие клиническому описанию предположительного случая ККГЛ, с тромбоцитопенией ниже $150\ 000 /\text{мм}^3$ и/или наличием любых геморрагических проявлений:

- петехиальная сыпь;
- кровотечения любой локализации (носовые, десневые, желудочно-кишечные, вагинальные и др.);
- кровоизлияния;
- положительный симптом жгута.

Подтвержденный случай

Соответствует определению предположительного и вероятного случая ККГЛ с положительным результатом диагностических тестов образца крови/ткани на ККГЛ:

- выявление РНК в ПЦР или антигена ККГЛ в ИФА;
- выявление антигена, IgM-, IgG-антител методом ИФА;
- выявление антигена в патологоанатомическом материале иммуногистохимическим методом.

Дифференциальный диагноз. 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.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика ККГЛ включает вирусологические и серологические методы, а также методы молекулярно-биологической диагностики. Исследуют материалы от больных людей, в необходимых случаях иксодовых клещей, диких и домашних животных из природных очагов инфекции.

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

Антиген вируса ККГЛ выявляют в этих же субстратах, используя иммуноферментный анализ (ИФА), реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА), метод флуоресцирующих антител (МФА).

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

Антитела к вирусу определяют в пробах сыворотки человека и теплокровных животных с помощью ИФА, реакции прямой иммунофлуоресценции (IgM- и IgG-антитела), а также РСК, РНГА, реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА).

Лечение и прогноз. Госпитализация обязательна. Рекомендуются строгий постельный режим. При подозрении на

ККГЛ немедленно начать терапию рибавирином, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [10].

Лечение рибавирином более эффективно в первые пять дней от начала заболевания (период максимальной вирусной нагрузки). Первый прием препарата составляет 2000 мг однократно (10 капсул), затем 1000 мг каждые 6 часов в течение четырех дней, затем 500 мг каждые 6 часов в течение пяти дней. Продолжительность терапии составляет не более 10 суток. Критериями отмены препарата являются регрессия клинических проявлений, нормальные значения лабораторных показателей и температурной реакции. Своевременное назначение рибавирина (первые 5 дней болезни) определяет благоприятный вариант течения и исход заболевания.

При лечении беременных и лиц с выявленными противопоказаниями к рибавирину препаратом выбора следует считать интерферон альфа 2b в виде ректальных суппозиторий. Препарат назначают 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в дозе 1 млн МЕ. Продолжительность терапии – до десяти дней. Одновременно с противовирусной терапией введение 100–300 мл (1–2 лечебные дозы) иммунизированной плазмы крови реконвалесцентов, по возможности в ранние сроки.

Специфическая терапия (при тяжелом течении и при уровне тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$): иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения по 0,4–1,0 г/кг веса ежедневно в течение 1–5 дней. Препарат рекомендуется вводить только после остановки кровотечения и купирования ДВС-синдрома. Необходимо исключить необоснованно назначаемые медицинские манипуляции (эндоскопия, пункции, выскабливание полости матки и т. д.), которые могут привести к дополнительной травматизации кожных покровов и слизистых оболочек и усугубить риск развития кровотечений и формирования обширных гематом [9].

Патогенетическая терапия аналогична другим геморрагическим лихорадкам.

Профилактика. Основными направлениями профилактики ККГЛ являются неспецифические меры – снижение численности основных переносчиков – клещей, мышевидных грызунов и санитарное просвещение по вопросам личной безопасности

в условиях риска заражения. Клеши 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 более высокой концентрации, чем для клещей рода *Ixodes*. Проводится распашка и смена пастбищ, снижение численности врановых птиц. Обработка акарицидами природных биотопов осуществляется при выявлении участков высокого риска нападения клещей на людей [11].

Лихорадка Думбе

Вирус Думбе относится к буньявирусам, прототипный вирус рода *Nairovirus*. К антигенной группе Думбе относится также вирус болезни овец Найроби (Ганджам).

История изучения. Впервые этот вирус выделен в Нигерии от клещей *Amblyomma variegatum*.

Экология возбудителя. Наиболее часто вирус выявляют в клещах *Amblyomma variegatum* и *Hyalomma trunkatum*. Вирус выделен от клещей родов *Amblyomma*, *Hyalomma*, *Boophilus*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*.

Эпидемиология. У людей отмечена спорадическая заболеваемость, ареал включает ряд африканских стран (Нигерия, ЦАР, Сенегал, Камерун, Уганда, Эфиопия, Кения). Известны лабораторные заражения.

Вирус антигенно родственен вирусу болезни овец Найроби, имеет антигенные связи с вирусом ККГЛ. У домашнего скота вызывает бессимптомную инфекцию.

Клиника. Клиническая картина малоспецифична. У больных отмечают лихорадку, тошноту, головную боль, достаточно часто – рвоту, диарею, макулопапулезную сыпь. В дальнейшем длительно сохраняется астенический синдром.

Лихорадка Бханджа

Вирус лихорадки Бханджа – неклассифицированный буньявирус.

История изучения. Вирус выделен в индийском штате Орисса от клещей *Haemaphysalis intermedia*.

Экология возбудителя. Вирус выявлен в клещах *Haemaphysalis punctata* в Италии и Хорватии, в Африке (Сенегал, Сомали, Нигерия) – от коз, овец и собранных с них клещей родов *Amblyomma*, *Hyalomma*, *Boophilus*, в Болгарии, Чехословакии и Киргизии – от *H. marginatum* и летучих мышей, в Армении – от клещей *Dermacentor marginatus*, в Азербайджане – от клещей *D. marginatus*, *Rhipicephalus bursa*, *H. marginatum*, *H. punctata*, *H. turanicum*, *H. detritum*.

Эпидемиология и клиника. Возможна спорадическая заболеваемость людей в эндемичных регионах, внутрилабораторные заражения. У больных отмечают лихорадку, менингиты с последующим выздоровлением.

Лихорадка Иссык-Куль

Вирус относится к неклассифицированным буньявирусам.

История изучения. Впервые вирус выделен в 1990 г. из пула внутренних органов летучих мышей в районе озера Иссык-Куль в Киргизии.

Экология возбудителя. В дальнейшем вирус выделен в Таджикистане и Казахстане. В Таджикистане в помещениях, где обитали летучие мыши, выявлена высокая инфицированность вирусом паразитирующих на них клещей *Argas vespertilionis* и *Ixodes vespertilionis*. В 1966 году антигенно идентичный вирус Кетерах выделен из паразитирующих на летучих мышах клещей *Argas pussillus* в Малайзии. Учитывая сезонные миграции некоторых рукокрылых Северной Евразии (рыжая вечерница, большой подковонос), можно предполагать широкий ареал вируса Иссык-Куль в Азии, Австралии, Океании и Африке в пределах распространения клещей комплекса *A. vespertilionis*. Спонтанная инфицированность выявлена у комаров родов *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*.

Эпидемиология. Заболеваемость на эндемичных территориях отмечается с марта по ноябрь с подъемом в июне и пиком в июле. Возможны различные пути заражения – трансмиссивный (укусы клещей и комаров), респираторный (при посещении

помещений пребывания летучих мышей), алиментарный (загрязненные выделениями летучих мышей продукты). Экспериментально доказана возможность передачи вируса комарами.

Популяционный иммунитет к вирусу выявлен у населения Киргизии (Чуйская долина), в Таджикистане (больше на юге). В Западной Туркмении выявлена заболеваемость, наибольший уровень выявления антител (до 9 %).

Клиника. Характерны внезапное начало, лихорадка, головная боль, в ряде случаев – головокружение, гиперемия зева, миалгии, ретроорбитальная и абдоминальная боли, сыпь, тошнота, насморк, слезотечение, фотофобия. В среднем продолжительность острой инфекции – 8 суток, отмечается длительная реконвалесценция.

Лихорадка Тамды

Вирус Тамды – неклассифицированный буньявирус.

История открытия. Впервые выделен в 1971 г. в Узбекистане от клещей *Hyalomma asiaticum asiaticum*.

Экология возбудителя. Вирус выделен от больного с обцелихорадочным синдромом в Киргизии в 1973 году, позднее – от клещей, млекопитающих и птиц в Туркмении, Казахстане, Армении и Азербайджане. Зараженность основного переносчика – клещей *H. asiaticum asiaticum* составляет доли процента. Выделение вируса из личинок, полученных из кладок яиц собранных в природе самок клещей, свидетельствует о трансовариальной его передаче.

С позиций экологии клещи *H. asiaticum asiaticum* – самый ксерофильный вид иксодид, населяющий полупустынные и пустынные ландшафты (Кызыл-Кумы, Каракумы), и наиболее массовый вид рода *Hyalomma*. Вирус Тамды – арбовирус пустынных песчаных массивов. Одним из основных прокормителей преимагинальных фаз развития клещей *H. asiaticum asiaticum* является большая песчанка *Rombomis opimus*. Весной голодные перелинявшие переносчики могут нападать на людей, оказавшихся вблизи колоний большой песчанки.

Эпидемиология. Клещи *H. asiaticum asiaticum* редко нападают на людей, поэтому заболеваемость sporadическая.

Возможен контакт с переносчиками при уходе за скотом, стрижке овец и верблюдов.

Клиника. Заболевание проявляется преимущественно общелихорадочным синдромом.

Профилактика. Профилактические противоклещевые обработки скота и индивидуальные меры защиты от присасывания клещей в значительной мере предупреждают возможность заражения.

Другие неклассифицированные буньявирусы

Среди этих вирусов необходимо отметить вирус Узун-Агач (выделен от летучих мышей в Казахстане), вирус Хасан (от иксодовых клещей *H. concinna* в Приморском крае), вирус Арташат (от аргасовых клещей *Ornithodoros alactagalis* и *O. verrucosus* в Армении и Азербайджане), вирус Раздан (от клещей *D. marginatus* в Армении).

1.3. Пикорнавирусные инфекции

Название семейства *Picornaviridae* (пикорнавирусы) происходит от *pico* (лат. – очень маленький) и RNA (РНК), т. е. маленькие РНК-геномные вирусы. Это мелкие «голые» вирусы с икосаэдральной (кубической) симметрией. Геном образован несегментированной позитивной РНК. Репликация РНК и сборка вируса осуществляется в цитоплазме, выход вируса сопровождается лизисом клетки. Репликация вРНК осуществляется по схеме: вРНК → кРНК → вРНК. Семейство *Picornaviridae* объединяет более 230 вирусов 9 родов – *Enterovirus*, *Hepatovirus*, *Cardiovirus*, *Rhinovirus*, *Aphthovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, *Parechovirus* и *Teschovirus*. Наибольшее медицинское значение имеют представители родов *Enterovirus*, *Hepatovirus*, *Rhinovirus*. Из рода афтовирюсов наибольшее значение имеет вирус ящура. Большинство вирусов передается фекально-оральным путем и респираторно. Вирусы Сихотэ-Алинь и лихорадки долины Сырдарьи (род *Cardiovirus*) относятся к

арбовирусам и передаются клещами и комарами. Кардиовирусы наиболее близки к афто- и риновирусам.

Лихорадка долины Сырдарьи

Вирус лихорадки долины Сырдарьи – арбовирус семейства пикорнавирусов, относится к роду *Cardiovirus*.

История изучения. Выделен С.К. Каримовым и соавторами в 1973 году из крови лихорадящего больного в Казахстане [12].

Экология возбудителя. Вирус изолирован от клещей *Hyalomma asiaticum* и *Dermacentor daghestanicus* в пойме реки Сырдарьи в Сырдарьинском районе Кызыл-Ординской области в Казахстане из крови лихорадящего больного и на основании электронной микроскопии и антигенных связей отнесен к роду *Cardiovirus* (Picornaviridae), инфицированность переносчиков составила 0,5 %. Данные серологического обследования сельскохозяйственных животных свидетельствуют о выявлении частых иммунных ответов к этому вирусу в пределах пустынной ландшафтной зоне преимущественно в пойменных биоценозах рек Сырдарьи, Или, Эмбы, Таласа [12].

Эпидемиология. Заболевшие отмечают присасывание иксодовых клещей за 5–7 дней до начала инфекции, на эндемичных территориях выявлена иммунная прослойка к вирусу у населения.

Клиника. Начало заболевания внезапное, отмечают лихорадку, ролеолезно-петехиальную сыпь преимущественно на конечностях, груди и животе. Исход благоприятный.

1.4. Ортомиксовирусные инфекции

В семейство *Orthomyxoviridae* (ортомиксовирусы) входит пять родов, из них три рода – вирусы гриппа А, В и С, один – вирусы септицемии лосося (*Isavirus*), род *Thogotovirus* представлен клещевыми арбовирусами.

Ортомиксовирусы являются оболочечными (суперкапсидными, «одетыми») вирусами, средний размер вирионов – от 80

до 120 нм. Вирионы имеют сферическую форму. Геном представлен односторонней сегментированной (фрагментированной) *негативной РНК*.

Энцефалиты Дхори и Тогото

Род *Thogotovirus* включает вирусы Тогото и Дхори, которые передаются позвоночным трансмиссивно преимущественно клещами. Выделенный в Киргизии вирус Баткен рассматривается как географический вариант вируса Дхори.

История изучения. Прототипный вирус Тогото выделен из пула клещей *Boophilus decoloratis* и *Rhipicephalus evertsi*, собранных со скота в лесу Тогото вблизи г. Найроби в Кении. В дальнейшем этот вирус выделен от людей, коров, верблюдов и клещей в Нигерии, Эфиопии, Кении, Уганде, Египте, Иране, Италии, Португалии. Вирус Дхори впервые выделен от клещей *Hyalomma dromedarii*, снятых с верблюдов в индийском штате Гуджарат в 1961 г.

Экология возбудителя. Вирусы рода *Thogotovirus* имеют сходную экологию, основанную на их тесных связях с иксодовыми клещами и их прокормителями, преимущественно сельскохозяйственными животными. Вирус Дхори наиболее связан с клещами рода *Hyalomma*, в частности с *H. marginatum*, что обеспечивает возможность определенного совпадения его ареала с ареалом вируса ККГЛ.

Этот вирус выделен от клещей *H. marginatum* в Астраханской области, Азербайджане и Португалии, от клещей *Hyalomma dromedarii* – в Индии и Египте, от клещей *Ornithodoros lahorensis* – в Азербайджане, клещей *Dermacentor marginatus* – в Армении. Вирусы Дхори и Баткен выделены от комаров в Астраханской области и в Киргизии соответственно [2].

Клинико-эпидемиологические особенности. Эти вирусы могут вызывать у людей тяжелые заболевания с поражением центральной нервной системы, что показали внутрилабораторные заражения, например, в Астраханской области. Показана способность вируса Тогото вызывать тяжелое заболевание, описан летальный исход. У больных выявляли неврит глазного нерва, двухстороннюю папиллоэдему, гепатоспленомегалию,

лихорадку, лимфаденопатию, менингоэнцефалит, дисфагию, анорексию.

1.5. Реовирусные инфекции

Название реовирусов (*Reoviridae*) происходит от *respiratory enteric orphan* – рео, т. е. респираторные кишечные сиротки (т. е. не имеющие отношение к конкретному заболеванию). Эти вирусы имеют двунитевую сегментированную РНК, окруженную капсидом с двуслойной оболочкой. Известно 12 родов, в том числе известные в патологии человека рода *Rotavirus* и *Orthoreovirus*. К арбовирусам относят род *Coltivirus* (от англ. *Colorado tick* – колорадской клещевой лихорадки/энцефалита). К роду *Orbivirus* относится более 150 вирусов, в том числе вирус лихорадки Кемерово.

Колорадская клещевая лихорадка

Колорадская клещевая лихорадка (ККЛ) – арбовирусная инфекция, эндемичная для запада США и Канады. Характеризуется двухволновой лихорадкой, общей интоксикацией, у части больных поражается центральная нервная система, клинически инфекция напоминает пятнистую лихорадку Скалистых гор. Антигенно-близкий вирус Эйч из этого же рода выделен от клещей *Ixodes ricinus* и *I. ventralis* во Франции и Германии.

Эпидемиология. Возбудитель передает человеку лесной клещ *Dermacentor andersoni*, возможную роль в заражении может иметь также клещ *D. variabilis*. Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью (с апреля по август с максимумом в июне), обусловленной активностью клещей-переносчиков.

У населения эндемичных территорий обнаруживают антитела к вирусу ККЛ, что свидетельствует о распространении инфекции, в том числе в виде стертых форм, которые остаются незамеченными. Заболеваемость колорадской клещевой лихорадкой на эндемичных территориях выше, чем заболеваемость пятнистой лихорадкой Скалистых гор.

Клинико-патогенетические особенности. Инкубационный период продолжается от 1 до 14 дней (чаще 3–6 дней). Воротами инфекции является место присыпания клеща. Первичного аффекта, как правило, на месте укуса не образуется, нет и регионарного лимфаденита. Вирус проникает в кровь, адсорбируется на эритроцитах и гематогенно распространяется по организму. Вирус ККЛ обладает нейро- и дерматропностью.

Вирус длительно сохраняется в организме. В течение двух недель вирус можно выделить из крови больных, у 50 % заболевших он обнаруживается в течение одного месяца. В острой фазе болезни вирус можно обнаружить в цереброспинальной жидкости. Из отмытых эритроцитов реконвалесцентов вирус удавалось выделить через 120 дней от начала болезни.

Болезнь начинается остро с повышения температуры тела до 39–40 °С, иногда с нерезко выраженным ознобом. Появляются слабость, головная боль, боли в мышцах спины и конечностей. Характерны боли в глазах при движении, ретроорбитальные боли, светобоязнь. У 25 % появляются боли в животе, преимущественно в эпигастральной области, рвота, понос бывает очень редко. При осмотре лицо и шея гиперемированы, сосуды склер инъекцированы.

Первая волна лихорадки держится в течение 2 суток, затем температура тела критически падает до нормальной и даже субнормальной. Больные в это время отмечают сильную слабость. Через 2 дня температура тела вновь повышается, причем вторая волна лихорадки, как правило, выше первой.

Сыпь наблюдается у 5–23 % больных, чаще макулезного или макулопапулезного характера. Экзантема локализуется преимущественно на туловище. На конечностях иногда отмечаются геморрагические превращения сыпи. У маленьких детей геморрагический синдром выражен ярче и обусловлен выраженной тромбоцитопенией.

При исследовании периферической крови отмечается выраженная лейкопения.

У небольшой части больных (чаще у детей) развиваются осложнения со стороны центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты). Признаки поражения нервной системы появляются обычно с 4-го по 9-й день болезни

и характеризуются повышением температуры тела (до 39 °С и выше), сильной головной болью, сонливостью, нарушением сознания, менингеальными симптомами.

При спинномозговой пункции отмечается умеренный цитоз (до 200–300 клеток в 1 мкл) с преобладанием лимфоцитов, содержание белка иногда несколько увеличено. Выраженных остаточных явлений после перенесенных энцефалитов не наблюдается. Летальные случаи крайне редки.

В периоде реконвалесценции длительно сохраняется адинамия и общая слабость, причем длительность реконвалесценции зависит от возраста больных. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет.

Дифференцируют от пятнистой лихорадки Скалистых гор (у половины больных с первичным диагнозом ПЛСГ фактически оказывается колорадская клещевая лихорадка), туляремии, болезни Лайма, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека, энцефалитов различной этиологии.

Лабораторная диагностика. Для лабораторного подтверждения диагноза эффективна молекулярная диагностика с помощью ОТ-ПЦР, позволяющая выявлять нуклеиновые кислоты вируса с третьих суток после заражения. Используют также выделение вируса из крови с помощью биологической пробы (вводят мышам эритроциты больного), реакции нейтрализации (на второй-третьей неделях заболевания) или иммунофлюоресцентным методом в культуре клеток ВКН-21 и Vero. Используют также серологические методы (РСК с парными сыворотками, ИФА для выявления IgM- и IgG-антител).

2. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

2.1. Туляремия

Туляремия – природно-очаговая зоонозная инфекция, вызываемая бактериями вида *Francisella tularensis*, характеризующаяся интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов и других внутренних органов.

Мировое распространение туляремии

Природные очаги туляремии распространены на всех континентах Северного полушария, в Европе, Азии и Северной Америке. Заболевания людей регистрируются в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек в Австрии, Франции, Германии, Швеции, Японии, США и других странах. Нередко вспышки охватывают несколько сотен человек. Рост заболеваемости наблюдается в годы повышения численности грызунов. После открытия этой болезни туляремию описывали в Турции, Норвегии, Швеции, Германии, Австрии, Тунисе, Франции и других странах.

Во время Великой Отечественной войны, зимой 1942 г., среди солдат воинских частей в Подмоскowie была вспышка туляремии, охватившая несколько десятков тысяч человек, заражение произошло вследствие использования соломы для утепления окопов. До введения в практику вакцинации аспирационным путем нередко заражались сотрудники лабораторий. После Второй мировой войны самая большая описанная вспышка аэрогенной туляремии произошла в 1966–1967 гг. в регионе с экстенсивным сельским хозяйством Швеции. Эта вспышка охватила более чем 600 человек, которые заразились во время фермерской работы, при которой создавалась микробная аэрозоль: контаминированное грызунами сено сортировалось и перевозилось из полевых хранилищ в сараи (сеновалы).

В 2013 году в Ханты-Мансийске (Россия) туляремией заразились более 1 тысячи человек, из них 145 детей. Основным путем заражения явился трансмиссивный путь (у всех заболевших имелись следы укуса комаром или мошкой с расчесами и включение в инфицирование ближайших лимфатических узлов). Заболевание протекало в виде язвенно-бубонной формы.

Источником заболевания явились мыши и лемминги, которые и являются носителями инфекции. Исследования мелких грызунов в районе Ханты-Мансийска показали, что их зараженность подскочила за последние три года с 22 почти до 100 %, в то время как иммунная прослойка населения снижена до критических показателей.

В Республике Казахстан имеются природные очаги туляремии в Акмолинской, Алматинской, Восточно-Казахстанской, Западно-Казахстанской и Северо-Казахстанской областях.

История. Туляремия была впервые идентифицирована в графстве Туларэ (Tulare) в Калифорнии (США), в связи с чем болезнь и получила свое название. Синонимы: чумоподобная болезнь (амбулаторная чума), малая чума, кроличья лихорадка, мышьяная болезнь, лихорадка от оленьей мухи, эпидемический лимфаденит.

В 1910 г. сотрудники Калифорнийской противочумной станции Ч. Мак-Кой и Ч.Чепин обратили внимание на чумоподобные бубоны у местных сусликов, обитающих вблизи озера Туларэ. В 1912 г. удалось обнаружить микроорганизм, названный *Bacterium tularensis*. В 1925 г. Х. Охара в Японии выделил тот же микроб, а позднее Е. Френсис установил их идентичность и сообщил, что инфекционная болезнь, получившая название туляремии, передается человеку от грызунов через укус насекомых. Имя этого исследователя увековечено в родовом названии микроба (*Francisella*) и одном из синонимов туляремии (болезнь Френсиса).

Этиология. Представители рода *Francisella* входят в семейство *Francisellaceae* порядка *Thiotrichales*, класса гаммапротеобактерий, отдела B12 *Proteobacteria* [13]. Возбудителем туляремии – природно-очаговой зоонозной инфекции является *Francisella tularensis*. К этому виду относят подвиды *Francisella tularensis subsp. novicida* (в ряде публикаций описывают как отдельный вид *Francisella novicida*), *Francisella tularensis subsp. tularensis* – неарктический (американский), *Francisella tularensis subsp. mediasiatica* – среднеазиатский, *Francisella tularensis subsp. holarctica* – голарктический подвид. Голарктический подвид разделен на три биовара – японский, биовар 1 Егус (эритромициночувствительный) и биовар 2 Егус (эритромици-

норезистентный). 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*» включает 6 видов. Помимо *F. tularensis* к этому роду относится еще пять 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. *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* выявлена в Центральной Азии, недавно на Алтае, вызывает заболевание 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. Часть новых франциселл не связана с заболеваниями людей туляремией, например, *Francisella noatunensis* subsp. *noatunensis* связана с болезнями (франциселлезами) промысловых рыб.

Филогенетический анализ данных полногеномного анализа и сиквенсов 16SrRNA гена франциселл позволил выделить два кластера: первый кластер включает *Francisella tularensis*, *Francisella novicida*, *F. hispaniensis*, второй кластер – *Francisella noatunensis* и *Francisella philomiragia*, что соответствует делению франциселл – на инфицирующих млекопитающих и рыб и соответствующих им хозяев – на сухопутных и водных обитателей [14].

Морфология. Франциселлы – мелкие кокковидные или эллипсоидные полиморфные палочки, неподвижные, грамотрицательные, не образующие спор (рис. В4 на цв. вкл.).

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 (рис. В4 на цв. вкл.).

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 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. Среднеазиатский подвид по свойствам занимает промежуточное положение между первыми двумя, 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 (капсульный) антиген. Диссоциация $S \rightarrow R$ 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 полевок. Выделено семь основных *ландшафтных типов природных очагов* туляремии: пойменно-болотный, лугополевой, степной, лесной, предгорно-ручьевой, тундровый и тугайный (пойменно-пустынный) со своими основными хозяевами возбудителя и эколого-эпидемиологическими особенностями.

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 путем, трансмиссивно (иксодовые клещи и другие кровососы).

Выделяют две экологические формы возбудителя: «сухопутную», характеризующуюся передачей через иксодовых клещей (все три подвида), и «водную», связанную с околводными видами грызунов и другими организмами – гидробионтами, с преимущественной передачей через воду и укусы комаров (голарктический подвид).

Укусы инфицированных членистоногих. Чаще всего человек заражается туляремией через укус зараженного членистоногого. Многие членистоногие могут передавать туляремию человеку, включая клещей, комаров, оленьих мух и оводов. Виды членистоногих, передающих возбудителя туляремии человеку, различны в различных географических регионах мира. Клещи являются основными переносчиками в США, в то время как комары, оленьи мухи и оводы являются наиболее частыми переносчиками заболевания в Европе и Азии.

Контакт с животными. Туляремия также может передаваться через контакт или работу с больными животными или их останками, обычно во время охоты и/или разделывания инфицированных зайцев и грызунов.

Употребление в пищу зараженной воды или пищи приводило к крупным вспышкам в Европе и Азии. Заражение воды или пищи обычно происходит через инфицированных животных (например, заражение необработанных систем питьевой воды через тушки инфицированных грызунов/зайцев или их экскременты).

Вдыхание зараженных аэрозолей. Туляремия может также передаваться через вдыхание зараженных аэрозолей. Наиболее часто это происходит во время фермерской или другой сельскохозяйственной деятельности. Этот способ передачи

инфекции встречается относительно редко. Туляремия не передается от человека человеку респираторным путем.

Больной человек не является источником заражения для окружающих.

Устойчивость возбудителя. Возбудитель туляремии характеризуется высокой устойчивостью в окружающей среде, особенно при низких температурах и высокой влажности (выживает при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, сохраняется во льду до 10 месяцев, в мороженом мясе – до 3 месяцев). Менее резистентен к высыханию (в органах павших животных сохраняется до 2–3 мес., в шкурках павших от туляремии грызунов – до 1,5 месяцев при комнатной температуре – до 1 недели). Остается жизнеспособным в речной воде при температуре $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до 9 месяцев, в почве – до 2,5–4 месяцев, на зерне, соломе при температуре $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ – до 190 дней, при $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ – до 2 месяцев, при $20\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ – до трех недель. Длительно сохраняется в молоке, сливках при низких температурах. Малоустойчив к высоким температурам (при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ погибает через 5–10 минут, при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ – в течение 1–2 минут), солнечному свету, УФ-лучам, дезинфицирующим средствам (растворы лизола, хлорамина, хлорной извести убивают его за 3–5 минут).

Туляремия как биологическое оружие

Японцы проводили испытания применения *F. tularensis* в качестве бактериологического оружия во время Второй мировой войны. Этот микроорганизм относится к патогенам высшей категории А в качестве кандидатов бактериологического оружия в связи со следующими особенностями:

- ✓ высоко контагиозен в аэрозоли;
- ✓ для заражения достаточно 10–50 КОЕ (колониеобразующих единиц);
- ✓ может быть получена *F. tularensis*, устойчивая к антибиотикам;
- ✓ легко уничтожается нагреванием и дезинфекцией;
- ✓ длительная устойчивость микроба во внешней среде;
- ✓ почти 100 %-ная восприимчивость человека к этой инфекции;
- ✓ множественность путей заражения, в том числе аэрогенный, при котором достаточно минимальной инфицирующей дозы (в эксперименте 10–25 микробных клеток), чтобы вызвать тяжелую форму болезни.



*Рис. В1. Больной Т., 17 лет. Диагноз: клещевой энцефалит.
Менингоэнцефалополиомиелитическая форма*



*Рис. В2. Больной С., 23 года. Диагноз: Крымская-Конго геморрагическая лихорадка.
Геморрагический синдром*



Рис. В3. Больной К., 19 лет. Диагноз: Крымская-Конго геморрагическая лихорадка. Петехиальная сыпь и кровоизлияния на коже

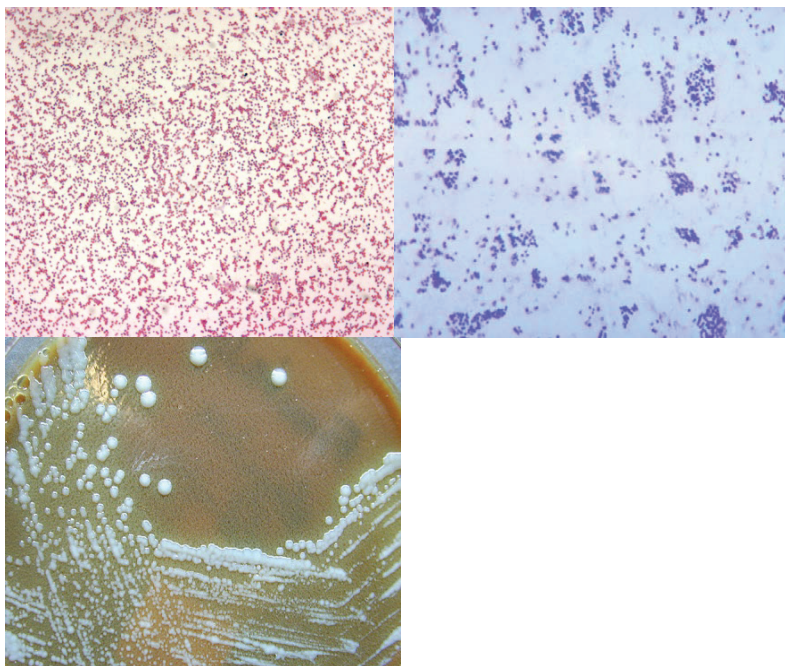


Рис. В4. Francisella tularensis



Рис. В5. Язвенно-бубонная форма туляремии



Рис. В6. Больная П., 68 лет. Диагноз: туляремия, бубонная форма

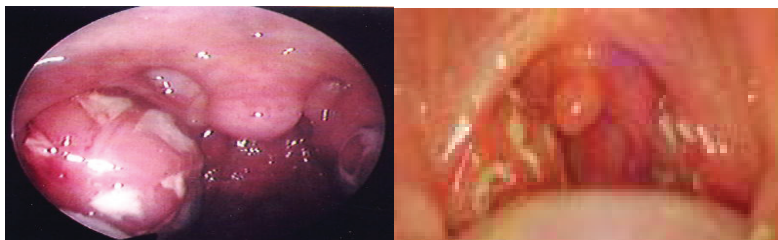


Рис. В7. Ангинозная форма туляремии

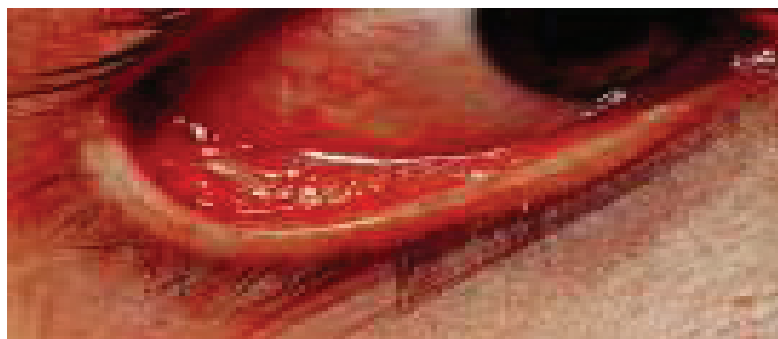


Рис. В7. Глазобубонная форма туляремии



Рис. В8. Больная Г., 35 лет. Диагноз: иксодовый клещевой боррелиоз, острое течение, эритемная форма

Патогенез и патоморфология. Возбудитель туляремии является внутриклеточным паразитом. Его вирулентность обусловлена:

- капсулой, угнетающей фагоцитоз;
- нейраминидазой, способствующей адгезии;
- эндотоксином (интоксикация);
- аллергенными свойствами клеточной стенки;
- способностью размножаться в фагоцитах и подавлять их киллерный эффект;
- наличием рецепторов к Fc-фрагменту IgG, подавлять активность систем комплемента и макрофагов.

В патогенезе туляремии выделяют следующие стадии:

- внедрения и первичной адаптации возбудителя;
- лимфогенного заноса;
- первичных регионарно-очаговых (туляремийный бубон) и общих реакций;
- гематогенных метастазов и генерализации;
- вторичной полиочаговости;
- реактивно-аллергических изменений;
- обратного метаморфоза и выздоровления.

Инфекционный процесс может ограничиваться первыми тремя фазами. Но в ряде случаев развивается бактериемия, инфекция принимает генерализованный характер, что проявляется увеличением печени и селезенки, а также лимфатических узлов вне связи с местом внедрения микроба (вторичные бубоны).

Циркулирующие в крови *F. tularensis* захватываются макрофагами, при этом часть микробов погибает, другие способны длительное время сохраняться внутриклеточно, что объясняет возможность рецидивов. Франсиселлы образуют белок 23 кД, необходимый для персистенции бактерий в макрофагах. Предполагают, что с белком 23 кД связана способность франсиселл подавлять образование макрофагами INF (интерферон)-альфа и II (интерлейкин)-10. Гибель микроба в лимфатических узлах и в крови приводит к высвобождению эндотоксина, клинически это проявляется усугублением интоксикации и местного воспалительного процесса (аденит, периаденит).

Наиболее характерными являются специфические туляремийные гранулемы, выявляемые в лимфатических узлах и

внутренних органах (особенно в селезенке и печени). Гранулемы формируются из эпителиоидных клеток, полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов с участками некроза в центре. Скопление гранулем может привести к образованию абсцессов.

Аспирационное заражение приводит к легочной форме. При аспирационном заражении наиболее значимые изменения обнаруживаются в трахеобронхиальных лимфатических узлах и легочной паренхиме в виде фокусов альвеолярного некроза, мононуклеарной клеточной инфильтрации, формирования гранулем. При контактном пути заражения через кожу возникает бубонная форма. При трансмиссивном пути заражения развивается язвенно-бубонная форма. Алиментарное заражение приводит к ангинозно-бубонной или абдоминальной форме.

Иммунитет после перенесенной туляремии стойкий, повторное заболевание – исключительная редкость.

Туляремия относится к болезням с доброкачественным течением и невысокой летальностью (не более 0,5 %). Летальность может достигать 60 % при умышленном использовании высоковирулентных штаммов в высокой концентрации в аэрозоле (биологическое оружие).

Клиника. Клинические формы туляремии:

1. Язвенная/язвенно-бубонная форма (45–85 %).
2. Глазо-бубонная форма (<5 %).
3. Ангинозно-бубонная (ротоглоточная) форма (<5 %).
4. Легочная форма (<5 %).
5. Кишечная (абдоминальная) форма.

По длительности течения принято различать: острую (до трех мес.); затяжную (до 6 мес.) и рецидивирующую туляремию. По тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую.

Независимо от клинической формы проявления начального периода однотипны. Болезнь начинается остро, внезапно, без продромы, с озноба, лихорадки, симптомов интоксикации. Температура повышается до 38–40 °С, развиваются головная боль, общая разбитость и слабость, мышечные боли, снижается аппетит, возможна рвота.

Больные эйфоричны, лицо одутловато и гиперемировано, сосуды конъюнктивы инъецированы. Отмечаются относительная брадикардия и умеренная артериальная гипотензия. У части

больных на 3–5-й день болезни возникает сухой кашель. У большинства больных выявляют раннее увеличение печени (со 2-го дня) и селезенки (с 5–8-го дня).

Продолжительность начального периода – 2–3 дня, затем наступает период разгара, во время которого сохраняются лихорадка, симптомы интоксикации, могут увеличиться печень и селезенка, выявляются типичные для каждой конкретной формы симптомы. Без антибиотикотерапии лихорадка продолжается до 2–3 недель. В период реконвалесценции может быть длительный субфебрилитет. Общая продолжительность болезни может затянуться до нескольких месяцев.

Самое яркое проявление туляремии – лимфаденит или бубон.

Язвенно-бубонная форма туляремии – наиболее типичная, развивается в 45–85 % естественных случаев. На месте укуса вначале появляется болезненное или зудящее красное пятно, затем в центре него появляется папула, превращающаяся в везикулу, содержимое ее мутнеет. После разрушения пузыря образуется язва с гнойным отделяемым, окруженная воспалительными изменениями кожи: отечность, гиперемия, зуд (рис. В5 на цв. вкл.).

Затем дно язвы темнеет, образуется корочка, после отторжения которой остается рубец. В это же время формируется бубон в области регионарных лимфатических узлов. Первые признаки лимфаденита появляются на 2–3-й день болезни.

Бубонная форма развивается в 10–25 % естественных случаев, сопровождается развитием регионарного лимфаденита. Не ассоциируется с укусом. Локализация бубона зависит от места проникновения возбудителя (чаще вовлекаются паховые, бедренные, подмышечные, шейные лимфоузлы). Появляется умеренная болезненность в месте формирования бубона, размеры лимфатического узла увеличиваются (до 3–10 см в диаметре), он имеет четкие контуры, умеренно болезнен при пальпации, окраска кожи над ним поначалу не изменена; подвижность лимфатического узла ограничена (рис. В6 на цв. вкл.).

Нагноение происходит к концу второй или на третьей неделе, при этом может образоваться свищ (не во всех случаях). Воспалительный процесс может захватывать несколько регио-

нарных лимфатических узлов, при этом возможно образование конгломерата. Эволюция бубона бывает различной: чаще с конца второй недели он начинает уменьшаться в размерах и постепенно полностью рассасывается или становится плотным и склерозируется. Рассасывание первичного бубона происходит нередко не только очень медленно, но и волнообразно, в этих случаях без соответствующего лечения продолжительность бубонной формы возрастает до 3–4 месяцев и более.

Отличительной чертой самой частой, язвенно-бубонной формы является наличие первичного аффекта – в месте внедрения возбудителя на коже появляется вначале пятно, затем папула, превращающаяся в везикулу и пустулу (некоторые пациенты ошибочно принимают ее за прыщ или фурункул); последняя вскрывается, обнажая небольшую (5–7 мм) безболезненную язвочку, которую больные нередко вовсе не замечают.

Диагностика туляремии базируется на клинических (предположительный случай), эпидемиологических (вероятный случай) и лабораторных (подтвержденный случай) данных.

Ангинозная (ангинозно-бубонная) форма туляремии развивается в менее 5 % естественных случаев заболевания. Характеризуется появлением первичного аффекта в горле в виде острого, экссудативного, язвенно-некротического тонзиллита, фарингита, сопровождающегося региональным лимфаденитом (шейный лимфаденит: рис. В7, на цв. вкл.).

Глазобубонная форма туляремии развивается в менее 5 % естественных случаев, характеризуется развитием множественных мелких болезненных желтых узелков на конъюнктиве (рис. В8 на цв. вкл.). В дальнейшем возможно их изъязвление. Характерен отек лица и вокруг пораженного глаза.

Легочная форма туляремии. Первичная легочная форма туляремии составляет менее 5 % всех естественных случаев. Это наиболее тяжелая форма, обуславливающая летальность. Развивается не поддающаяся обычному лечению пневмония. Данная форма может развиваться как осложнение всех первичных форм туляремии. Более чем у половины всех естественных случаев развивается вовлечение в процесс легких. Типичен непродуктивный кашель, отмечается диссоциация пульса и температуры.

Абдоминальная (кишечная) форма туляремии характеризуется высокой лихорадкой, признаками общей интоксикации. Больных беспокоят боли в животе, тошнота, возможны рвота, жидкий стул, иногда задержка стула. Может развиваться кишечное кровотечение. При пальпации живота боли локализуются в правой подвздошной области (острый мезаденит), что обуславливает необходимость дифференцировать от других инфекционных болезней, сопровождающихся мезаденитом (псевдотуберкулез, иерсиниоз, брюшной тиф и паратифы), а также от острого аппендицита.

Генерализованная форма туляремии наблюдается преимущественно у ослабленных лиц. Развитие ее происходит без местных изменений. Заболевание характеризуется упорной головной болью, общей слабостью, мышечными болями, повышением температуры 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. 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.

Лабораторная диагностика. Бактериологические методы диагностики туляремии для человека 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 высевы на питательные среды, культуру идентифицируют по совокупности следующих признаков:

- а) морфология клеток и грамотрицательная окраска;
- б) рост на желточной среде и специальных средах и отсутствие роста – на простых мясо-пептонных средах;
- в) специфическое свечение в реакции иммунофлюоресценции (МФА);
- г) агглютинация культуры туляремийной сывороткой;
- д) способность вызывать гибель белых мышей и морских свинок с характерными патолого-анатомическими 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, в качестве дополнительного – ПЦР.

Наибольшее значение в лабораторной диагностике туляремии имеют *сериологические 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 состояния больного. Могут применяться методы аллергодиагностики *in vitro* – реакция лейкоцитолита, РТМЛ и др.

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

Лечение. В лечении больных туляремией ведущая роль принадлежит антибактериальным препаратам.

Наиболее эффективными являются:

- стрептомицин, 1,0 г внутримышечно (или 15 мг/кг для детей) в течение 7–14 дней;
- гентамицин 5 мг/кг внутримышечно или внутривенно каждый день (2,5 мг/кг каждые 8 часов для детей) в течение 7–14 дней.

Альтернативные препараты:

- доксициклин 100 мг внутривенно каждые 12 часов для взрослых или детям ≥ 45 кг (2,2 мг/кг для детей < 45 кг) в течение 10–14 дней;
- ципрофлоксацин 400 мг внутривенно каждые 12 часов для взрослых (15 мг/кг до 1 г в день для детей) в течение 10–14 дней;
- хлорамфеникол (левомицетин) 15 мг/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 10–14 дней.

В случае рецидива назначается антибактериальный препарат, не применявшийся во время первой волны болезни. При нагноении бубона, появлении флюктуации необходимо хирургическое вмешательство – вскрытие лимфоузла и тщательное опорожнение его от гноя.

Вскрытие и дренаж или биопсии воспаленных лимфатических узлов могут способствовать распространению инфекции, в связи с чем должны проводиться под прикрытием антибиотиков. **Вскрывать везикулу, пустулу на месте укуса насекомого не следует!**

Наряду с этиотропной проводят патогенетическую терапию, включающую дезинтоксикационные, стимулирующие и гипосенсибилизирующие средства.

Профилактика и контроль. Предусматривает контроль за природными очагами туляремии, своевременное выявление эпизоотии среди диких животных, проведение дератизационных и дезинсекционных мероприятий. В случае заболевания людей устанавливаются источники возбудителя инфекции и обстоятельства заражения. Дальнейшие мероприятия зависят от конкретной ситуации. При водной вспышке необходимо запретить употребление некипяченой воды, при трансмиссивном заражении временно ограничивают посещение мест, где оно могло произойти, и т. д.

Для специфической профилактики применяется вакцина туляремийная живая сухая. Профилактика туляремии с 7-летнего возраста (с 14 лет в очагах полевого типа). Вакцинации подлежит население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательные, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха.

2.2. Иксодовые клещевые боррелиозы

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), к которой относятся более 20 видов 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 группе 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 в Евразии и Северной Америке.

Морфология. Спиральные, имеющие до 10 крупных завитков неправильной формы грамотрицательные бактерии с вращательно-поступательным характером движений, окрашены в сине-фиолетовый цвет по Романовскому-Гимзе.

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 Н- (жгутиковые) флагеллиновые антигены (обладают слабой специфичностью) и поверхностные белковые антигены (OspA, OspC более специфичны, их используют для межвидовой и внутривидовой идентификации).

Генетическая структура. Геном боррелий комплекса *B. burgdorferisensulato* содержит одну линейную хромосому размером 1×10^6 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. burgdorferis. 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 *Ixodes persulcatus* – *I. ricinus* комплекса, хотя имеются также данные об инфицированности клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphysalis* и их возможной роли в циркуляции боррелий и их передаче при присасывании клещей [15, 16]. В иксодовых клещах выявляют преимущественно *Borrelia garinii* (подгруппы 20047^T и NT 29) и *B. afzelii* (подгруппы VS461 и NT28) различных геновариантов, у людей в Пермском крае – только NT 29 *B. garinii* [17, 18]. В последние годы выявлен в клещах, в том числе и в России, новый вид *B. spielmanii* (ранее описан как геномная группа A14S).

В 1995 г. японскими учеными был идентифицирован новый вид боррелий, передаваемых клещами, – *B. miyamotoi*. Последующие исследования показали, что данный вид встречается в умеренных широтах Евразии. Доказывается их роль в возникновении заболеваний у людей [19, 20, 21]. Проявления заболевания, предположительно вызванного *B. miyamotoi*, имеют отличия от «классического» иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), ассоциированного с *B. burgdorferi sensu lato*.

Иксодовые клещевые боррелиозы – это широко распространенные клещевые зоонозы. Заболевания людей чаще всего регистрируются в северном полушарии в странах Европы, Азии и Северной Америки.

Восприимчивость человека к боррелиям высокая. Случаи заболевания регистрируются среди всех возрастных групп, чаще болеет взрослое трудоспособное население. В Российской Федерации эта инфекция имеет широкое распространение (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Обязательная регистрация этой инфекции (под названием «клещевой боррелиоз») началась с 1992 г. В Российской Федерации практически повсеместно распространены такие виды боррелий, как *B. garinii* и *B. afzelii*. Возможна реинфекция человека различными штаммами одного вида боррелий.

В Казахстане регистрация клещевого боррелиоза началась с 2012 г.

Переносчики боррелий. Более 30 видов боррелий, патогенных для животных и человека, передаются клещами. В странах Евразии переносчиками боррелий являются клещи *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*, в США – *I. scapularis*. Клещи являются переносчиком и резервуаром *B. burgdorferi*, так как инфекция у них сохраняется всю жизнь и может передаваться трансвариальным путем потомству. Для клещевых боррелиозов характерна весенне-летняя сезонность (май – сентябрь), соответствующая наибольшей активности клещей. Прокормителями клещей в природных очагах Лайм-боррелиоза выступают более 200 видов диких позвоночных, из них около 130 – мелкие млекопитающие (белохвостые олени, крупный рогатый скот, овцы, собаки, грызуны) и 100 видов птиц. Установлено, что миграция птиц также влияет на распространение клещей, инфицированных *B. burgdorferi*, в новые регионы.

Клещевые микст-инфекции. В связи с тем что для клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита характерны общие переносчики и территории природных очагов, существует вероятность одновременного заражения человека двумя возбудителями и развитие у него смешанной инфекции. Установлены факты микст-инфекций, переносимых клещами *Ixodes ricinus*, в организме которых выявлены одновременно представители различных микроорганизмов: *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Babesia microti* (возбудитель бабезиоза) и *Anaplasma phagocytophilum* (возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека), риккетсии и ряд других. От 7–9 до 24–50 % клещей (*I. ricinus* и *I. scapularis*) в эндемичном очаге могут быть инфицированы одновременно боррелиями двух или трех видов.

Инфицирование человека боррелиями происходит преимущественно в результате присасывания клеща. Ощущение человеком саднения и зуда на месте присасывания клеща возникает лишь спустя 6–12 часов и позже. Процесс насыщения кровью самок иксодовых клещей может продолжаться 6–8 дней. В начале питания клещ может передавать боррелии, если они уже находятся в слюнных железах, т. е. при генерализованной инфекции клеща (примерно 30–35 % всех голодных клещей в природе). Тогда, когда боррелии находятся только в кишечнике клеща, то их передача осуществляется во второй фазе

питания (позднее одного-двух дней присасывания). Поэтому раннее удаление клещей предотвращает в ряде случаев инфицирование человека.

Возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующего втирания в кожу при расчесах. Не исключаются случаи механической передачи боррелий при случайном раздавливании клещей во время их снятия с животных (собаки) и попадания содержимого кишечника клеща в микротравмы кожи или на конъюнктиву глаз.

Другим возможным путем передачи возбудителей от животных к человеку, по данным некоторых исследователей, может выступать алиментарный путь, реализующийся при употреблении в пищу сырого молока (преимущественно козьего) или молочных продуктов без термической обработки. Доказанным является возможность инфицирования плода трансплацентарно при боррелиозной инфекции беременных женщин. Таким образом, возбудители болезни Лайма тесно связаны с иксодовыми клещами и их естественными хозяевами. Часть клещей представляет собой фактор риска в отношении развития микстинфекций в организме человека. Восприимчивость человека к боррелиям высокая.

Патогенез поражений. После присасывания клеща боррелии со слюной попадают в макроорганизм, размножаются во входных воротах инфекции, поражая кожу (эритема) и ближайшие лимфоузлы (фаза *первичной адаптации*). Преодолев кожный и лимфатический барьеры, боррелии попадают в кровь, вызывают спирохетемию, проявляющуюся общетоксическим синдромом (стадия *первичной диссеминации*).

По мере прогрессирования процесса боррелии проникают через гематотканевые барьеры (в том числе через гематоэнцефалитический барьер) и вызывают *поражение различных органов и систем*. В ряде случаев инфекция приобретает хронический характер, вызывая поражения нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, вторичные поражения кожи и другие. Существует недостаточно обоснованное на современном этапе мнение о связи преимущественных клинических проявлений с геновидовой принадлежностью боррелий (*B. garinii* – преимущественно неврологические проявления, например).

Клинические симптомы, появляющиеся на разных стадиях заболевания, обусловлены совокупностью иммунопатологических реакций и присутствием в тканях возбудителя и его антигенов. Проникая в организм человека, боррелий в месте внедрения вызывают формирование первичного аффекта – папулы, клещевой эритемы, затем гематогенным путем попадают в различные органы и ткани, где адсорбируются на клетках, взаимодействуя наиболее активно с галактоцереброзидами мембран нейроглии.

Возникают периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов, и диффузная инфильтрация этими элементами поврежденных тканей. Боррелии и образующиеся иммунные комплексы приводят к развитию васкулитов и окклюзии сосудов.

Боррелии способны длительно, до нескольких лет, персистировать в тканях, особенно при отсутствии лечения, с чем связано хроническое рецидивирующее течение болезни. На поздних сроках заболевания боррелии, играя роль пускового механизма, провоцируют развитие иммунопатологических процессов, имеющих большое значение для патогенеза нейроборрелиоза и хронических артритов. Среди подобного рода больных наиболее часто встречаются лица с генотипом HLA-DR2 и HLA-DR4.

Уже на ранних сроках заболевания происходит выработка специфических антител, титр которых нарастает в динамике заболевания. Иммунный ответ наиболее выражен на поздних сроках, особенно при поражении суставов. При эффективной терапии и выздоровлении происходит нормализация уровня антител. Длительное их сохранение или появление в высоких титрах на поздних сроках свидетельствует о персистенции возбудителя даже при отсутствии клинических проявлений.

Клиника. Клиническая классификация клещевого боррелиоза: формы болезни – латентная, манифестная.

I. По течению: острое, подострое, хроническое.

II. По клиническим признакам:

- острое и подострое течение: а) эритемная форма, б) безэритемная форма с преимущественным поражением: нервной системы, сердца, суставов;

– хроническое течение: а) непрерывное, б) рецидивирующее с преимущественным поражением нервной системы, суставов, кожи, сердца.

III. По тяжести: тяжелая, средней тяжести, легкая.

Признаки инфицированности: серонегативная, серопозитивная.

Острое, подострое течение клещевого боррелиоза. Инкубационный период 2–30 дней, в среднем 14 дней. Заболевание начинается с характерных признаков инфекционного процесса и протекает с поражением кожи. Отмечается синдром интоксикации: головная боль, озноб, тошнота, лихорадка от субфебрильной до 40 °С, миалгии и артралгии, мигрирующие боли в костях и мышцах, выраженная слабость, быстрая утомляемость, сонливость. Нередко определяется регионарный к месту укуса клеща лимфаденит, ригидность мышц затылка. Из общетоксических симптомов наиболее часто отмечают слабость и сонливость.

Лихорадочный период может длиться до нескольких дней. Эритема на месте укуса клеща – основной клинический признак болезни ИКБ. На месте присасывания клеща появляется красное пятно или папула. Краснота постепенно увеличивается по периферии, достигая размеров 1–10 см, иногда до 60 см и более, появляется цианотичный оттенок. Эритема обычно горячая на ощупь, болезненная, часто сопровождается зудом и жжением, форма ее округлая или овальная, реже – неправильная. Наружная граница пораженной кожи, как правило, не вышается над уровнем здоровой, более яркая с фестончатым краем. Нередко в центре создается просветление, что придает эритеме кольцевидную форму (рис. В9 на цв. вкл.). Но часто она имеет вид гомогенного пятна. Эритема может сохраняться длительное время (месяцы), иногда исчезает без лечения через 2–3 недели, в отдельных случаях – быстрее (через 2–3 дня). На фоне этиотропной терапии она быстро регрессирует и к 7–10-му дню полностью исчезает бесследно или оставляя после себя корочка или рубец.

У ряда больных не только на месте укуса клеща, но и на других участках кожи возникают «дочерние» эритемы,

вследствие гематогенного распространения боррелий. По сравнению с первичным очагом они меньших размеров и не имеют следов укуса клеща и зоны индурации в центре. Эритема может протекать без лихорадки и без интоксикации, являясь единственным симптомом ИКБ. Следует отметить, что первичная аллергическая реакция кожи на укус клеща не имеет ничего общего с клещевым боррелиозом, она исчезает через 1–2 дня после удаления клеща.

Вместе с тем заболевание может протекать без эритемы, но с лихорадкой, интоксикацией (до 30 %). В таких случаях наличие в анамнезе присасывания клеща или посещения участков, эндемичных по клещевому боррелиозу в эпидсезон (апрель – октябрь), и лабораторное подтверждение позволяют выставить диагноз безэритемная форма клещевого боррелиоза.

В дальнейшем инфекционный процесс связан с диссеминацией боррелий из первичного очага (кожи) в различные органы. Через 2–10 недель после начала болезни мигрирующая эритема исчезает и развиваются патологические проявления со стороны внутренних органов: нервной системы, суставов, сердца, глаз и др.

Симптомы органного поражения развиваются на 4–6 неделе болезни, но могут появляться и в более ранние сроки на фоне интоксикации, лихорадки и эритемы. При безэритемной форме часто признаки поражения внутренних органов являются первыми симптомами боррелиозной инфекции.

Поражения нервной системы: менингит (менингоэнцефалит), неврит черепных нервов, радикулоневрит. Слабые симптомы раздражения мозговых оболочек могут появляться рано, когда еще сохраняется эритема, а выраженная неврологическая симптоматика чаще наблюдается спустя несколько недель от начала болезни, когда эритема-маркер клещевого боррелиоза уже исчезла.

Серозный менингит сопровождается головной болью различной интенсивности, тошнотой, рвотой, светобоязнью, болезненностью глазных яблок, ригидностью затылочных мышц, реже выявляют другие симптомы раздражения мозговых оболочек. В спинномозговой жидкости – преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз (около 100 клеток в 1 мкл),

содержание белка повышено (до 0,66–1,0 г/л), глюкозы – нормальное или слегка повышено. У 1/3 больных обнаруживают умеренные симптомы энцефалита в виде нарушения сна, снижения внимания, расстройства памяти, повышенной возбудимости, эмоциональных расстройств и других.

Невриты черепных нервов встречаются более чем у половины больных. Наиболее часто поражаются VII и V пара черепных нервов, нередко с парезом лицевых мышц, онемением и покалыванием пораженной половины лица, болями в области уха или нижней челюсти, без четких нарушений чувствительности. Могут поражаться также глазодвигательные, зрительные, редко – языкоглоточный и блуждающий черепные нервы.

Поражение периферических нервов наблюдается у 1 % больных. Возникают корешковые расстройства чувствительности в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника. Больные жалуются на боли, онемение, покалывание, чувство ползания мурашек, жжение и т. д. Наблюдаются также двигательные расстройства: радикулоневриты, полимононевриты, плечевые плекситы и др., проявляющиеся выраженным болевым синдромом, чувством сжатия, сдавления. Невропатии могут иметь смешанный характер. При обследовании обнаруживают снижение двигательных функций определенных групп мышц, снижение сухожильных рефлексов и различную степень нарушения чувствительности. Отмечается асимметрия выявленных нарушений. Одно из типичных неврологических расстройств – синдром Баннварта (лимфоцитарный менинго радикулоневрит), который включает серозный менингит, поражение корешков спинальных нервов с преимущественной локализацией в шейно-грудном отделе позвоночника и периферический парез (лицевого и отводящего нервов).

Неврологические нарушения обычно полностью исчезают через один месяц, но могут рецидивировать и приобретать хроническое течение. Поражение нервной системы может быть единственным проявлением ИКБ, когда общинфекционный синдром и эритема отсутствуют.

В этом же периоде, на пятой неделе, примерно у 8 % больных возникают кардиальные нарушения: боли, неприятные

ощущения в области сердца, перебои сердечных сокращений. На ЭКГ регистрируется атриовентрикулярная блокада различной степени, диффузные поражения мышцы сердца. Может развиваться миокардит, перикардит. Продолжительность кардиальных симптомов – от нескольких дней до шести недель. В этом периоде сохраняются слабость, мигрирующие боли в костях, мышцах, суставах.

Поражения суставов отмечаются после инфицирования в пределах от нескольких дней до двух лет. Обычно поражаются крупные суставы, особенно коленные, нередко с односторонней локализацией. В ряде случаев развивается симметричный полиартрит. Воспаление суставов по характеру напоминает реактивный артрит. Первые признаки артрита проявляются болями в суставе, из-за которых ограничивается его подвижность, и отеком периартикулярной клетчатки. В полости суставов воспалительные изменения умеренные и выпот, как правило, незначительный. Кожа над пораженным суставом гиперемирована с местным повышением температуры. У трети больных с суставным синдромом наблюдается воспаление периартикулярной ткани в виде тенденитов, тендовагинитов, миозитов.

Нередко встречается поражение кожи в виде доброкачественной лимфоцитомы, которая представляет собой плотный, отечный ярко-малинового цвета инфильтрат (или узелок), слегка болезненный при пальпации, располагающийся на мочке уха или вокруг соска молочной железы и сохраняющийся от нескольких дней до месяцев и даже лет.

Хроническое течение клещевого боррелиоза. В случаях, когда клинические проявления сохраняются более шести месяцев, течение заболевания расценивается как хроническое. На первый план выступает какой-либо ведущий синдром, обусловленный поражением нервной системы, суставов, кожи или сердца и др.

Неврологические проявления хронического клещевого боррелиоза (нейроборрелиоз) складываются из полиневропатий, прогрессирующего хронического энцефаломиелита. Энцефаломиелит имеет сходство с рассеянным склерозом. Наблюдаются психические нарушения – расстройства памяти, сна, речи и др. Полиневропатии сопровождаются нарушением

чувствительности, дистальными парестезиями, корешковыми болями и проч.

Артриты при хроническом боррелиозе проявляются поражением одного или двух крупных суставов. При длительном течении артрита могут развиваться сгибательные контрактуры в связи с изменениями связочного аппарата пораженных суставов, в ряде случаев – анкилоз. Рентгенологические исследования выявляют утрату хрящевой ткани, появление подхрящевых кист, остеопороз, реже – дегенеративные изменения.

Специфическое поражение кожи при хроническом клещевом боррелиозе характеризуется развитием хронического атрофического акродерматита (ХААД). ХААД проявляется как симметричными, так и односторонними поражениями в виде цианотично-красных пятен на разгибательных поверхностях конечностей, имеющие тенденцию к периферическому росту, слиянию, периодическому воспалению. Постепенно кожа на месте пятен атрофируется и приобретает вид папиросной бумаги. Процесс развивается в течение нескольких месяцев и лет. По периферии очагов ХААД может наблюдаться анетодермия (пятнистая атрофия кожи). Анетодермия – небольшие овальные атрофические пятна с блестящей морщинистой поверхностью в виде эритемы или грыжеподобных выпячиваний. Обычная локализация на верхней половине туловища, рук и лица.

Диссеминированная поверхностная бляшечная форма склеродермии является также кожным проявлением хронического клещевого боррелиоза. Данная форма выглядит в виде бляшек или пятен размером от 1 см до 5 см овальной или округлой формы розового, восковидно-белого, коричневого цвета. В центре бляшек иногда наблюдается выраженный дерматосклероз, по периферии – лилового цвета кольцо. Очаги локализуются преимущественно на туловище.

При хроническом клещевом боррелиозе могут наблюдаться и неспецифические поражения кожи: узловатая эритема, распространенный капиллярит (экзематидоподобная пурпура) и др. Затяжное и хроническое течение ИКБ иногда приводит к частичной или полной потере трудоспособности.

Иногда болезнь манифестируется только в хронической стадии, поэтому врач общей практики должен помнить, что

больных с артритами, полиневропатией, энцефаломиелитом и другими синдромами, характерными для ИКБ, необходимо обследовать для исключения боррелиоза.

Лабораторная диагностика. Ранняя диагностика основывается на клинико-эпидемиологических данных. При наличии у больного типичной кольцевидной эритемы диагноз регистрируют даже при отсутствии лабораторного подтверждения и данных об укусе клеща.

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 т.ч. 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.

Основной метод серологической диагностики – реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярным антигеном *B. afzelii*, позволяющим выявлять 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 RealTime ПЦР. В описанных методах ПЦР-анализа в качестве мишеней используют разные фрагменты ДНК боррелий, включая гены *ospA*, *ospB*, флагеллина, 16S рРНК, 5 S/23 рРНК межгенного спейсерного участка и др.

Лечение. Больные со среднетяжелым течением ИКБ подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар во все периоды болезни. Пациенты с легким течением болезни (клещевая эритема при отсутствии лихорадки и явлений интоксикации) могут лечиться дома. В качестве этиотропных препаратов используют антибиотики, выбор которых, доза и длительность применения зависят от стадии заболевания, преобладающего клинического синдрома, формы и тяжести. Больным назначается одна из схем лечения:

I. Клещевая эритема, лихорадка, интоксикация. Тетрацилин внутрь 0,5 г 4 раза в день (2 г в сутки) в течение 10 дней или доксицилин в стартовой дозе 200 мг, а затем по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней и более (по показаниям). В случае непереносимости тетрацилина назначают левомицетин внутрь по 0,5 г 4 раза в течение 10 дней.

II. Клещевая эритема в сочетании с синдромом выраженной интоксикации, признаками поражения нервной системы (менингит, поражение черепных нервов, менингоградикулит Баннварта), сердца и суставов: пенициллин 500 тыс. ЕД 8 раз в сутки внутримышечно (строго через 3 часа, включая ночное время), продолжительность курса 14 дней. При наличии менингита (менингоэнцефалита) – разовая доза увеличивается до 2–3 млн и снижается до 500 тыс. ЕД при нормализации клеточного состава и биохимических показателей цереброспинальной жидкости. Курс лечения может быть удлинён по показаниям. При непереносимости пенициллина назначают левомицетина сукцинат 250–500 мг 4 раза в день внутримышечно в течение 14 дней или цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим и др.).

III. Хроническое течение болезни Лайма с признаками поражения нервной системы, сердца, суставов и других органов: та же схема лечения пенициллином, но продолжительность курса 28 дней. При непереносимости пенициллина назначают левомицетина сукцинат 0,5–1 г в зависимости от массы тела 3 раза в сутки (через 8 ч внутримышечно в течение 14 дней). Все укушенные клещами и переболевшие ИКБ подлежат диспансерному наблюдению на протяжении 2 лет. Диспансеризация осуществляется инфекционистом или врачом общей практики. Больные и лица с укусом клеща через 3–6–12 месяцев и через 2 года обследуются клинически и серологически.

По показаниям проводят консультации кардиолога, ревматолога, невропатолога, производят ЭКГ-исследование, исследование крови на СРБ, сиаловую кислоту, ревматоидный фактор. Особого внимания заслуживают беременные, укушенные клещом. В связи с отсутствием средств специфической профилактики и известным тератогенным действием боррелий на ранних сроках беременности вопрос сохранения беременности целесо-

образно решать индивидуально. Прерывание беременности может производиться в любом стационаре города.

При возникновении поздних проявлений боррелиоза пациенты лечатся в специализированных стационарах (ревматологическом, неврологическом, кардиологическом) по клиническим показаниям. Реконвалесценты боррелиоза с остаточными явлениями наблюдаются узкими специалистами в зависимости от поражения той или иной систем (невропатологом, кардиологом, ревматологом).

Применяют предупредительную терапию (при положительных результатах исследования присосавшегося клеща) и лечение больных ИКБ тетрациклинами, пенициллинами и цефалоспоридами. Мер специфической профилактики не разработано.

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.

Профилактика заключается в соблюдении мер индивидуальной защиты от нападения клещей, разъяснительной работе среди широких слоев населения. Большое значение для профилактики заражения имеет правильное удаление клеща. Присосавшегося к коже клеща накрывают ватой, смоченной любым жидким маслом (вазелином, подсолнечным, оливковым), на 30–60 мин. Затем путем захвата пинцетом у края хоботка клеща удаляют из кожи осторожными качательными или вращательными движениями, не допуская его разрыва. Поврежденную кожу обрабатывают 3 % перекисью водорода и настойкой йода. В связи с отсутствием мер специфической профилактики особое значение имеет выявление больных по ранним клиническим признакам и обязательная антибиотикотерапия по рациональной схеме, позволяющая избегать тяжелых поздних осложнений.

2.3. Бартонеллезы

Этиология. Бартонеллы – требовательные к питательным средам грамотрицательные альфа 2-протеобактерии, которые были реклассифицированы из родов *Rochalimaea* [20] и *Grahamella* [23] 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): *Bartonella alsatica*, *Bartonella bacilliformis*, *Bartonella birtlesii*, *Bartonella bovis*, *Bartonella capreoli*, *Bartonella chomelii*, *Bartonella clarridgeiae*, *Bartonella cooperplainsensis*, *Bartonella doshiae*, *Bartonellae lizabethae*, *Bartonella grahamii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella japonica*, *Bartonella koehlerae*, *Bartonella peromysci*, *Bartonella queenslandensis*, *Bartonella quintana*, *Bartonella rattaaustraliani*, *Bartonella rochalimae*, *Bartonella schoenbuchensis*, *Bartonella silvatica*, *Bartonella talpae*, *Bartonella taylorii*, *Bartonella tribocorum*, *Bartonella 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, ассоциируя с возрастающим разнообразием вызываемой патологии (<http://www.bacterio.cict.fr/qr/bartonella.html>).

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 периоды 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 напоминала сыпной тиф и часто ему сопутствовала. Заболевание распространялось через платяных вшей, при наличии педикулеза и людской скученности принимала широкое эпидемическое распространение, особенно в войсках во время войн.

Ее 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 в Европе переболело около одного 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 90-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 передаваться 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 его возбудителя.

Болезнь кошачьей царапины (*cat scratch disease* – CSD). Заболевание обычно связано с повреждениями кожных покровов, причиненными кошками, или бытовыми контактами с этими животными (особенно котятами). Возбудителем является

Bartonella henselae, что было убедительно доказано с помощью серологических и генетических методов. Этот вид бартонелл был выделен от больных CSD людей, домашних кошек и их блох.

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

Персистентная лихорадка, сопровождающаяся бактериемией бартонеллезной этиологии, чаще вызывается двумя видами – *B. henselae* и *B. quintana*. Заболевание часто развивается у иммунодефицитных больных. Эпидемиология и особенности заражения у больных изучены недостаточно, считается, что заболевания не связаны с платяными вшами.

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

Патогенез. Бартонеллезы – кровяные инфекции, возбудитель попадает в кровь трансмиссивно (вши, москиты, блохи) или через поврежденные кожные покровы. Основными клетками – мишенями для бартонелл являются эритроциты. В деформации и инвагинации мембран эритроцитов и последующем формировании содержащих бартонеллы вакуолей в эритроцитах принимает участие деформин – низкомолекулярный водорастворимый белок бартонелл массой около 1,4 кДа. Поражаются также эндотелий сосудов, кожные покровы, костный мозг.

С инфицированными эритроцитами бартонеллы разносятся по организму, инфицируют эндотелиальные клетки с некролизацией части из них, образуют скопления в тканях с развитием воспалительной реакции с разрастанием клеток эндотелия и прилегающих тканей, формированием ангиоматоза или лимфаденопатии с поражением костномозговых клеток и эритроцитов с их гемолизом. Формируются переваскулиты со скоплением в них бартонелл, выраженной нейтрофильной и эозинофильной реакцией. Бартонеллы выявляют в эритроцитах, эндотелии

микроциркуляторного сосудистого русла, лимфатических узлах, селезенке, печени, костном мозге и коже.

Клиника. Основными, известными к настоящему времени клиническими формами бартонеллезов являются траншейная лихорадка, болезнь Карриона (лихорадка Оройя и перуанская бородавка), болезнь кошачьих царапин (cat scratch disease – CSD), бациллярный ангиоматоз кожи, рецидивирующая лихорадка с бактеремией, эндокардит, гепатит, хроническая лимфаденопатия. Общими проявлениями бартонеллезных инфекций являются лихорадка, кожные поражения, лимфаденит, спленит.

Наиболее типичными признаками траншейной лихорадки считают приступы лихорадки, у части больных отмечают сыпь, неврологическую симптоматику, головные, суставные и мышечные боли, увеличение селезенки, довольно часто отмечается анемизация.

При легкой форме болезни кошачьих царапин в патологический процесс вовлекаются кожные покровы и периферические лимфатические узлы, что манифестируется лимфаденопатией, эритематозными папулами или пустулами. Кожные поражения обычно развиваются на 3–10-й дни после ранения и предшествуют лимфаденопатии, возможна невысокая лихорадка. Однако возможна генерализация процесса, особенно у больных с иммунодефицитами, с осложнениями в виде нарушений центральной нервной системы, печени, селезенки, легких с формированием гранулем, микроабсцессов.

Персистентная лихорадка, сопровождающаяся бактеремией бартонеллезной этиологии, проявляется высокой температурой, длительным течением с рецидивами, истощением, слабостью, болями различной локализации.

Бациллярный ангиоматоз клинически выражается в формировании кожных и подкожных образований – пиогенных гранулем, подкожных узелков, гиперпигментированных уплотнений. Морфологически выявляется эпителиоидный ангиоматоз с выраженной дольчатой пролиферацией капиллярных сосудов со скоплением эндотелиальных клеток. Патологический процесс может затронуть глубокие мягкие ткани, кости, нередко – лимфатические узлы, селезенку, печень.

Наиболее драматическим проявлением бартонеллезной инфекции является эндокардит, при котором часто необходимо хирургическое вмешательство на клапанном аппарате сердца. Эта патология чаще вызывается *B. henselae* и *B. quintana*.

Лечение. Основу этиотропной терапии бартонеллезом составляет применение препаратов группы тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов. Лечение бактериального ангиоматоза занимает от двух недель до нескольких месяцев, а у ВИЧ-инфицированных, возможно, пожизненно. При этом хороший эффект оказывает эритромицин, а также доксициклин, миноциклин, тетрациклин, рокситромицин, норфлоксацин и цiproфлоксацин. Для лечения эндокардитов бартонеллезной этиологии рекомендуется пролонгированный курс антимикробной терапии продолжительностью не менее 4–6 месяцев с последующим хирургическим удалением пораженных клапанов и продолжением внутривенного введения препарата до 6 недель после операции.

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

Выделение возбудителя осуществляют на специальных кровяных средах сложного состава преимущественно в микроаэрофильных условиях. Можно использовать шоколадный агар, при температуре 37 градусов Цельсия, культивируют в течение не менее 7 суток.

Для молекулярно-биологического выявления бартонелл в переносчиках, органах животных, пробах крови от больных используют ПЦР с родоспецифическими праймерами. Чаще используют ПЦР с использованием праймеров, комплементарных участкам 16S – 23S межгенной спейсерной области (*internal transcribed spacer – ITS*), специфичной для этой группы возбудителей. Пробы также исследуют с праймерами к гену цитратсинтазы (*gltA*), RNA-полимеразы В (*rpoD*), гену белка теплового шока 60kDa (*groEL*).

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

2.4. Лихорадка Ку

Лихорадка Ку – вызываемый *Coxiella burnetii* природно-очаговый зооноз сельскохозяйственных животных с длительным и самостоятельным характером существования очагов сельскохозяйственных животных (как при бруцеллезе), с разнообразными путями передачи возбудителя, характеризующийся развитием распространенного ретикулоэндотелиоза, клинически сопровождающийся лихорадкой, интоксикацией, полиморфной симптоматикой.

Свое название инфекция получила от первых букв (Qu) английского слова *querry* (неясный, неопределенный), т. е. «лихорадка неясного генеза». Синонимы: Ку-риккетсиоз, коксиеллез.

Заболевание было обнаружено на всех континентах и практически во всех странах мира. Это объясняется наличием природных резервуаров инфекции (многие млекопитающие, птицы, клещи являются носителями возбудителя), образованием имеющих ведущее и самостоятельное эпидемиологическое значение вторичных антропургических очагов (домашние и сельскохозяйственные животные). Широкое распространение лихорадки Ку среди людей обуславливают также биологические свойства коксиелл Бернета: стойкость и длительная сохраняемость во внешней среде, разнообразие путей передачи (воздушно-пылевой, алиментарный, контактный), высокая чувствительность к ним неиммунных лиц.

История изучения. Впервые на своеобразное лихорадочное заболевание, поражающее в основном работников скотоводов, обратили внимание в 1933 г. в Австралии, в г. Брисбене (штат Квинсленд). Изучением этих заболеваний занялся в 1935–1937 гг. Деррик, который дал подробное описание клинических проявлений и присвоил им название лихорадки

Ку (от английского слова *querry* – неясный, неопределенный), подчеркивая тем самым неясную природу болезни.

В 1937 г. Бернету и Фримену удалось выделить и изучить возбудителя лихорадки Ку, который был отнесен к риккетсиям нового вида. По предложению Деррика выделенный возбудитель был назван *Rickettsia burneti*.

В 1938 г. в США, независимо от австралийских исследователей, Дэвис и Кокс, исследуя клещей *Dermacentor andersoni*, выделили фильтрующий патогенный агент, оказавшийся идентичным *R. burneti*.

Начиная с 40-х годов появляются сообщения о лихорадке Ку, причем в штатах Техас, Калифорния описывали вспышки, охватывающие работников животноводства. В 1948 году Филип отнес возбудителя лихорадки Ку к самостоятельному роду коксиелл (в честь американского ученого Кокса) и назвал его *Coxiella burneti*.

К 50-м годам лихорадка Ку было зарегистрирована на всех континентах в 55 странах.

Первые сообщения в печати о лихорадке Ку в СССР были сделаны в 1946 году Е.Н. Бартошевич. Она описала короткие лихорадочные заболевания, повсеместно встречающиеся в сельских районах Казахстана, которые регистрировались под названием «декадка», «семидневка», «сухой грипп», «весенний грипп», и высказала предположение об их нозологической самостоятельности. В дальнейшем они были серологически идентифицированы как лихорадка Ку. В 1953 г. И.А. Шифриным была расшифрована этиология так называемой термезской лихорадки, который доказал серологически ее тождественность с лихорадкой Ку и выделил возбудителя из крови больных.

Исследования советских ученых, проведенные в 1954–1958 гг., позволили значительно расширить сведения о распространенности коксиеллеза на территории Советского Союза. Так, были описаны очаги лихорадки Ку в Узбекистане, Таджикистане, Киргизии, Российской Федерации.

Широко распространена лихорадка Ку в Казахстане, где многие области являются эндемичными по данному риккетсиозу. Это связано с местными природными очагами инфекции и с развитым животноводством (вторичные антропургические очаги).

Казахстанским ученым принадлежит ряд фундаментальных работ по изучению эпидемиологии, клиники и серологической диагностике заболевания (И.Л. Касаткина, Г.С. Суходоева, Н.И. Киреев, В.Д. Борисов, И.К. Каракулов, М.М. Ременцова, М.В. Левинская).

В последние годы, по данным ВОЗ, регистрация лихорадки Ку продолжается повсеместно. Во многих странах мира чаще регистрируются спорадические завозные случаи, которые обусловлены как заражением людей во время пребывания на неблагополучных по данной инфекции территориях, так и заражением от импортируемых инфицированных животных или материалов животного происхождения (шерсть, фураж, солома и др.).

Этиология. Возбудитель – *Coxiella burnetii* относится к отделу B12 *Proteobacteria*, классу *Gammaproteobacteria*, порядку *Legionellales*, семейству *Coxiellaceae*, в состав которого включены рода *Coxiella* и *Rickettsiella*.

Коксииеллы 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.

Коксииеллы мельче риккетсий, способны образовывать инфраформы (менее 40 нм), легко проходящие через бактериальные фильтры, проявляют значительную устойчивость во внешней среде. Короткие грамотрицательные коккобактерии размером 0,2x0,7 мкм, плеоморфны. По Здродовскому и Романовскому-Гимзе коксииеллы окрашены в красный цвет.

Выделяют фазовые вариации коксииелл, аналогичные R- и S-формам бактерий. Коксииеллы в фазе 1 могут переходить в фазу 2 при пассажах в желточных мешках куриных эмбрионов. Возбудитель в фазе 1 и фазе 2 отличается по вирулентности, строению, иммуногенности и другим свойствам. Коксииеллы в фазе 1 имеют в клеточной оболочке полисахарид, обладают большей вирулентностью и иммуногенностью, не поглощаются фагоцитами при отсутствии антител. Коксииеллы 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 с длительным самостоятельным существованием внутристадных очагов [24, 25]. Характеризуется множественностью источников: прежде всего пуховые козы, овцы (очаги мелкого рогатого скота, эпидемически наиболее значимые, обуславливают аэрогенные вспышки), крупный рогатый скот (очаги крупного рогатого скота имеют значение преимущественно в спорадической заболеваемости, молочном пути заражения, меньше – птицы) и факторов передачи инфекции (молоко, мясо, шкуры, вода, солома, пыль и др.).

С наибольшей частотой заражение людей происходит прямо или опосредованно от сельскохозяйственных животных. Ведущее значение имеют аспирационный (преобладает в очагах мелкого рогатого скота) и контактный пути передачи, меньшее – алиментарный (преимущественно в очагах крупного рогатого скота). С учетом высокой устойчивости возбудителя особое значение при лихорадке Ку имеет пылевая инфекция. Трансмиссивный путь передачи является крайне редким и маловероятным.

Coxiella burnetii в большом количестве содержатся в плаценте и выделяются при родах (окоте, отеле) с околоплодной жидкостью, с молоком, с экскрементами животных. Коксиеллами инфицируется шерсть и пух животных, среда их обитания. Возбудитель обладает очень высокой устойчивостью во внешней среде.

Возбудитель характеризуется высокой экологической пластичностью и широким кругом позвоночных и беспозвоночных хозяев (сельскохозяйственные, домашние и дикие животные, иксодовые и аргасовые клещи). Известны два типа очагов лихорадки Ку: первичные природные и вторичные хозяйственные (внутристадные) очаги. Для сохранения коксиелл как вида определенное значение метаксеноз – периодическая смена двух (теплокровное – возбудитель) – и трехчленных (при участии переносчика – иксодового клеща) циклов циркуляции [26].

При векторной роли иксодовых клещей кокциеллы могут переходить из сельскохозяйственных очагов в природные станции и обратно [27]. Доказана инфицированность кок-сиеллами домашних животных (собаки, кошки, попугаи) и возможность передачи инфекции человеку. Показана эпидемиологическая роль очагов лихорадки Ку на птицефабриках в возникновении заболеваний у персонала и возможность аэрогенной передачи кокциелл при уборке их территорий от птичьего помета [28].

Дикие теплокровные животные в природном очаге лихорадки Ку играют важную роль в создании и поддержании очага. Они являются тем природным резервуаром, где заражаются клещи. Круг теплокровных животных, вовлекаемых в циркуляцию возбудителя в естественных биоценозах, весьма велик. Так, спонтанная зараженность риккетсиями обнаружена более чем у 60 видов диких млекопитающих, 47 видов птиц, более 70 видов клещей, преимущественно иксодовых [26].

Клещи заражаются при сосании крови инфицированных животных, что неоднократно доказано в эксперименте и длительно сохраняют в себе возбудителя. Многие виды клещей передают инфекцию из поколения в поколение, трансвариально, однако отмечается постепенное снижение их инфицированности в поколениях. То есть клещи способны образовать резервуар возбудителя лихорадки Ку в природе, но при участии в циклах циркуляции крупных диких или сельскохозяйственных животных. Природные очаги не имеют эпидемиологического значения при лихорадке Ку.

Эпидемиологическое значение в распространении лихорадки Ку среди людей имеют вторичные (антропургические) очаги. Эти очаги возникли под влиянием деятельности человека, изменившего ландшафт и структуру биоценозов. В циркуляцию возбудителя во вторичном очаге вовлекаются домашние животные, которые и являются источниками заражения. Очаги эти распространены шире первичных и циркуляция возбудителя в них осуществляется при незначительной зависимости от естественных биоценозов.

Зараженность сельскохозяйственного скота кокциеллами Бернета была обнаружена почти во всех странах мира, где проводилось соответствующее обследование. Носителями инфек-

ции оказался не только крупный и мелкий рогатый скот, но и лошади, верблюды, буйволы, ослы, мулы, свиньи, собаки, гуси, утки, индюки, куры, голуби. Лихорадка Ку у домашних, как и у диких животных, чаще протекает латентно. Однако могут наблюдаться аборт, пневмонии, бронхиты, риниты, конъюнктивиты.

Наибольшую опасность животные представляют в период ягнения и отела, когда латентная инфекция активизируется, что сопровождается выделением возбудителя с различными секретами и экскретами.

Человек как источник инфекции практического значения не имеет. Хотя и доказана возможность заражения через мокроту больных легочной формой лихорадки Ку, через материнское молоко, однако практически подобные случаи встречаются весьма редко. Большинство исследователей объясняет редкость контактных случаев заражения ослаблением патогенности возбудителя в человеческом организме, являющимся для кокциелл биологическим тупиком.

Пути распространения инфекции при лихорадке Ку разнообразны (аэрогенный, алиментарный, контактный), что обусловлено широким кругом носителей и стойкостью возбудителя. В этом заключается одно из важнейших отличий кокциеллеза от риккетсиозов. К ведущим путям передачи относятся алиментарный и воздушно-пылевой. Входными воротами инфекции являются дыхательные пути, пищеварительный тракт, поврежденная и неповрежденная кожа.

Ингаляционный (аэрогенный) путь передачи, который является преобладающим при лихорадке Ку, осуществляется при обработке шерсти, меха, кожи зараженных животных. Массивное поступление возбудителя во внешнюю среду с различными выделениями животных, а также высокая стойкость возбудителя к высушиванию, ультрафиолетовому излучению и другим внешним воздействиям создают условия для ингаляционного воздушно-пылевого заражения. Длительно сохраняясь на инфицированной шерсти, хлопке, соломе и др. зараженных материалах, кокциеллы могут перевозиться на значительные расстояния и служить вторичным источником инфекции на конечных пунктах транспортировки.

Важное значение при распространении лихорадки Ку имеет алиментарный путь. Предпосылкой для этого служат сравнительно частое нахождение коксииелл Бернета в молоке пораженных животных, длительная сохраняемость их в пищевых продуктах (молоко, творог, кефир и др.), выживаемость коксииелл даже после пастеризации молока и отсутствие губительного действия на возбудителя желудочного сока. Возможность алиментарного пути заражения доказана в эксперименте.

Алиментарным путем обычно происходит и заражение домашних животных (при поедании ими травы, сена, загрязненного фекалиями и мочой больных животных). Загрязнение воды открытых водоемов выделениями больных животных вызывает возникновение заболеваний, связанных с купанием, поливом, употреблением сырой воды. При этом возможны не только спорадические, но и групповые заболевания лихорадкой Ку водного характера.

Возможность контактного пути заражения через кожу и слизистые оболочки была доказана в эксперименте и подтверждена большим числом наблюдений. Этот путь заражения распространен главным образом на бойнях и различных предприятиях мясообрабатывающей промышленности, где рабочие имеют дело с кровью и органами зараженных животных.

Способность клещей передавать коксииеллы при кровососании сельскохозяйственным и диким животным доказана экспериментально. Трансмиссивный путь передачи инфекции не имеет практического значения в заражении человека, однако имеет важное значение в эпизоотологии, обеспечивая циркуляцию возбудителя между дикими животными и птицами (в природных очагах), между дикими и домашними животными (векторная роль иксодовых клещей при метаксенозе).

Вследствие естественной иммунизации населения эпидемических очагов заболеваемость среди постоянных жителей этих районов обычно ниже, чем среди вновь прибывших в данную местность.

Заболеваемость среди людей лихорадкой Ку регистрируется в эндемичных районах круглый год, но имеет выраженную весенне-летнюю сезонность, что связано с интенсивным загрязнением окружающей среды выделениями животных и рас-

сеиванием инфекции в период отелов, ягнения, когда происходит активация латентно протекающей инфекции с массивным выделением возбудителя с молоком и другими экскретатами, а также со стрижкой овец, перегоном скота на летние пастбища и сезоном активации клещей.

Лихорадке Ку подвержены люди любого возраста, но чаще поражаются лица трудоспособного возраста, очевидно, в силу более частого контакта с источником инфекции.

По данным большинства исследователей, мужчины болеют чаще, чем женщины. Такая избирательность, возможно, связана с моментами социального порядка, условиями труда и различным участием мужчин и женщин в трудовых процессах. Так, в Италии, Египте, где за скотом ухаживают в основном женщины, заболевание лихорадкой Ку значительно чаще встречается среди женщин.

Заболеваемость лихорадкой Ку неодинакова среди различных профессиональных групп. Наиболее часто поражаются лица, имеющие по роду своей профессии контакт с сельскохозяйственными животными и животноводческим сырьем (животноводы, работники боен, мясоперерабатывающих, кожевенных и шерстеобрабатывающих предприятий, а также молочных заводов и др.). Однако, благодаря устойчивости возбудителя, ведущему значению воздушно-пылевого и алиментарного путей распространения инфекции, болеть могут и лица иных профессий.

Лица, переболевшие лихорадкой Ку, приобретают иммунитет, обычно прочный и длительный, что выражается в появлении и накоплении агглютининов, опсонинов, комплементсвязывающих антител и веществ, нейтрализующих токсическую субстанцию коксиилл. С появлением антител, а также с усилением, на фоне развивающегося иммунитета фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами в очагах воспаления наступает гибель коксиилл с последующим выздоровлением человека.

Патологическая анатомия. Патолого-анатомические изменения изучены, главным образом, на лабораторных животных. Единичные случаи летального исхода от лихорадки Ку показали, что в целом патолого-анатомические и патогистоло-

гические данные, полученные в эксперименте на животных, особенно на морских свинках, аналогичны таковым у человека.

По морфологическим данным, изменения при лихорадке Ку представляют собой негнойное, диффузно распространяющееся интерстициальное воспаление, выявляемое во многих органах – легких, печени, селезенке, яичниках, надпочечниках, регионарных лимфатических узлах. Характерными клеточными элементами такого воспаления являются вакуолизированные клетки ретикуло-эндотелиального происхождения, в цитоплазме которых содержатся микроколонии коксиелл. Кроме того, могут отмечаться неспецифические морфологические проявления, к которым относятся дистрофия паренхиматозных органов и возможность образования тромбов в кровеносных сосудах легких и селезенки в связи с замедлением циркуляции крови.

Воспалительные изменения обнаружены во всех внутренних органах. Изменения в легких характеризуются воспалительными процессами вокруг бронхов, бронхиол с развитием острой бронхопневмонии, интерстициальной пневмонии. Пневмонические очаги чаще выявляются в прикорневой зоне или нижней доле правого легкого, иногда в верхних долях обоих легких.

Коксиеллы – облигатные внутриклеточные паразиты мононуклеарных фагоцитов. В эксперименте на морских свинках и белых мышях также установлено, что коксиеллы проникают в клетки соединительной ткани и ретикулоэндотелиальной системы (гистиоциты, макрофаги). Процесс выхода возбудителя из поврежденных клеток и внедрения в новые продолжается до накопления специфических антител.

Патогенез. Внедрение возбудителя осуществляется через дыхательные пути (аспирационный путь), через рот (алиментарный путь), через поврежденную кожу и слизистую (контактный), без патологических проявлений на месте их внедрения. Затем происходит адаптация возбудителя в клетках ретикулоэндотелиальной системы. В клетках пораженных органов коксиеллы размножаются, в результате чего наступает вакуолизация клеток. Заполненные коксиеллами Бернета гистиоциты и макрофаги в несколько раз увеличиваются, истонченная оболочка разрывается, и коксиеллы, выходя из внутриклеточного

состояния, разносятся гематогенно в различные органы. Эта фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду. Скрытая генерализация инфекции сопровождается аллергической перестройкой организма. При достаточном количественном накоплении возбудителя в клетках РЭС происходит его прорыв в кровь в большом количестве, наступает фаза первичной активной генерализации инфекции, что соответствует началу болезни с наступлением лихорадочного периода. Риккетсиемия сопровождается выделением возбудителя из организма с калом, мочой, другими экскретатами. Благодаря активации иммунологических процессов наступает выздоровление с развитием достаточно выраженного стойкого и длительного иммунитета.

Патогенез болезни представляется в виде следующих фаз:

1) внедрение коксии Бернета в организм человека аспирационным (в основном) и алиментарным или контактным путем (крайне редко возможна трансмиссивная передача);

2) проникновение риккетсий Бернета через слизистые оболочки или кожу (в том числе через неповрежденную) без патологических проявлений на месте аппликации;

3) лимфогенный занос возбудителя в кровеносную систему;

4) первичная или малая (преморбидная) риккетсиемия;

5) диссеминация риккетсий в ретикулоэндотелиальные элементы паренхиматозных органов;

6) размножение и развитие их в гистиоцитах, а затем в макрофагах;

7) вторичная или большая риккетсиемия и токсемия с диссеминацией возбудителя в новые очаги ретикулоэндотелиальной системы (начало и разгар болезни);

8) развитие аллергических проявлений организма с большей или меньшей степенью их выраженности в зависимости от остроты и длительности циркуляции возбудителя в организме больных;

9) развитие достаточно выраженного и стойкого иммунитета, вследствие чего болезнь обычно протекает остро и циклически; при медленной иммунологической перестройке организма и слабости неспецифических защитных реакций ор-

ганизма инфекционный процесс может затягиваться с тенденцией к хроническому или рецидивирующему течению;

10) выздоровление.

Клиника. Лихорадку Ку часто определяют как системный доброкачественный ретикулоэндотелиоз, который может проявляться клинически весьма полиморфной симптоматикой.

Характерными, ценными в диагностическом отношении симптомами являются: острое начало заболевания, алгический симптомокомплекс (боли головные, орбитальные, мышечные, суставные), ремитирующий тип лихорадки, сопровождающийся выраженными ознобами, потами, гепатолиенальный синдром, возможно развитие интерстициальной пневмонии при ингаляционном пути заражения, осложнения в виде тромбоза, флебита, панкреатита [29].

Наряду с острой инфекцией возможны рецидивы, хроническое течение с развитием эндокардита, в ряде случаев приводящего к летальному исходу.

Инкубационный период при лихорадке Ку, по данным многих исследователей, колеблется в пределах 1–60 дней, составляя в среднем 8–10 дней.

Начало заболевания – острое с озноба, нередко потрясающего, и быстрого подъема температуры до высоких цифр. Острота болезни часто настолько выражена, что больные указывают не только на день, но даже и час ее возникновения. Реже (10 %) наблюдается постепенное развитие клинических проявлений, когда в течение двух-трех дней отмечается слабость, недомогание, незначительное повышение температуры тела по вечерам и только потом симптомы заболевания принимают выраженный характер.

Основными жалобами являются головная боль, слабость, недомогание, отсутствие аппетита, сухой кашель, нарушение сна, потливость. Головная боль, как правило, беспокоит больных в течение всего лихорадочного периода и бывает наиболее выраженной в первые дни болезни. Чаще боли диффузного характера, но иногда могут локализоваться в лобной, затылочной областях. У некоторых (7,4 %) лиц наблюдаются ретроорбитальные боли. У трети больных отмечаются мышечные, суставные боли и боли в поясничной области.

Картина периферической крови. Характерны лейкопения или тенденция к ней, нормоцитоз. Лейкоцитоз выявляется реже (у 10 % больных). В разгар болезни отмечается выраженный сдвиг лейкограмм влево. При этом относительное и абсолютное содержание сегментоядерных элементов находится на нижней границе нормы. У четвертой части больных в остром периоде заболевания отмечаются относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

При длительных затяжных формах болезни возможна та или иная степень анемии. Скорость оседания эритроцитов в разгар заболевания у большей половины больных увеличивается до 20 мм/час, реже до 30 мм/час.

Клинические формы лихорадки Ку. Учитывая полиморфизм клинических проявлений лихорадки Ку, большинство исследователей подразделяет заболевание на клинические формы. Чаще всего выделяются фебрильный, тифоподобный, бронхопневмонический варианты, реже – бруцеллезоподобную и нервную ее формы. К.М. Лобан (1980) считает классификацию клинического течения лихорадки Ку по формам неправомерной и заранее предопределяющей возможность диагностических ошибок. В связи с этим, а также с учетом того, что лихорадка Ку в целом представляется как острая инфекционная системная болезнь со своеобразными патогенезом и клиникой, он выделяет острую, подострую, хроническую и стертую формы с оценкой тяжести течения заболевания. Чаще всего (75–85 %) лихорадка Ку протекает остро и характеризуется длительностью до одного месяца, регистрируется в 15–20 % случаев. Хроническое течение болезни длительностью процесса в несколько месяцев и даже годы выявляется у 2–5 % заболевших. Однако автор подчеркивает, что первично хронического течения Ку-лихорадки не бывает. Обычно болезнь начинается остро и затем в силу каких-то причин приобретает торпидное течение, с преобладанием поражения легких или сердца, с развитием миокардита и эндокардита. Стертые же формы болезни обычно не попадают под врачебный контроль.

Представляет клинический интерес классификация Ку-лихорадки, основанная на сходстве с рядом других заболеваний. И.Л. Касаткина выделяет пять клинических форм лихо-

радки Ку: 1) типичная или фебрильная; 2) бронхопневмоническая; 3) тифоподобная; 4) бруцеллезоподобная; 5) нервная. Возможная коккиеллезная этиология заболевания подозревается при проведении дифференциального диагноза, особенно при нетипичном течении.

Типичная, или фебрильная, форма. Типичной данная форма называется потому, что встречается наиболее часто (57,1–68 %) и объединяет в себе симптомы, наиболее характерные для лихорадки Ку. Название же «фебрильная» правильно отражает сущность этой формы, так как лихорадка является ее кардинальным признаком. Какие-либо органические или симптомы, сопровождающие лихорадку, являются следствием высокой лихорадки и общей интоксикации организма, причем любой другой симптом, кроме лихорадки, в отдельных случаях может и отсутствовать.

Течение заболевания при данной форме обычно острое и доброкачественное. Лихорадка чаще всего бывает ремиттирующего или неправильного типа, реже постоянного, но всегда довольно высокая (39–40 °С). Продолжительность лихорадки колеблется от 4 до 15 дней. Обычно лихорадка сопровождается более или менее выраженным кратковременным ознобом, иногда повторяющимся несколько раз в сутки, повышенной потливостью. Болевые ощущения сводятся к выраженной головной боли, несколько реже – к ретроорбитальным, суставным, мышечным болям. Иногда отмечаются боли в животе, вероятнее всего, спастического характера. Почти у всех больных снижается или даже полностью исчезает аппетит, реже возникают тошнота и рвота. Нередко на 4–6-й день болезни несколько увеличивается печень, реже – селезенка. Изредка отмечается катаральное состояние верхних дыхательных путей в виде ринита и бронхита. У больных в известной мере имеются симптомы поражения центральной нервной системы: бессонница, бред или некоторая вялость, заторможенность. Со стороны крови: легкая лейкопения, относительный лимфоцитоз, сдвиг формулы влево до палочкоядерных, умеренное увеличение СОЭ. Красная кровь без особенностей. Общее состояние больных, несмотря на высокую температуру, как правило, остается

удовлетворительным. Снижение температуры обычно происходит ускоренным лизисом.

Следовательно, все лихорадящие больные со сравнительно высокой, но доброкачественно протекающей лихорадкой, должны быть обследованы на коксифеллез, это особенно важно в эндемичных для данной инфекции районах. Опорными симптомами для предварительного диагноза лихорадки Ку могут служить: озноб, потливость, сильная головная боль, ломота в суставах и мышцах, нередко увеличение печени.

Тифоподобная форма встречается у одной пятой части больных лихорадкой Ку. Клинические симптомы аналогичны проявлениями брюшнотифозной инфекции. Начало заболевания чаще постепенное или подострое. На 3–5-й день устанавливается температура тела 39–40 °С. Лихорадка в большинстве случаев постоянная. Реже температура интермиттирующего или ремиттирующего типа. Лихорадочный период длится от 9 до 42 дней, чаще – от 12 до 25 дней. Снижение температуры обычно литическое, реже по типу кризолизиса. Наряду с высокой лихорадкой и симптомами общей интоксикации организма может отмечаться типичный тифозный статус или его элементы (сильная головная боль, вялость, сонливость, заторможенность и т. д.) Имеют место относительная брадикардия, дикротия пульса, гипотония, токсическое поражение мышцы сердца, проявляющееся в виде глухих тонов и функционального систолического шума на верхушке, увеличение печени, селезенки, метеоризм, запор или расстройство стула, боли в животе, скудная розеолезная сыпь на коже живота, груди, боковых поверхностях туловища.

Следовательно, только повторные отрицательные результаты бактериологических и серологических исследований на тифо-паратифозную группу (посев крови, кала, мочи, желчи, пунктата из розеол, отрицательные результаты серологических реакций в динамике) могут исключить диагноз брюшного тифа. Из клинических особенностей болезней, дающих основание думать о коксифеллезной этиологии заболевания, являются следующие симптомы: частый озноб, профузная потливость, выраженные боли в мышцах и суставах, интермиттирующий характер температурной кривой или глубокие ремиссии при

постоянном ее характере, выявляющиеся при измерении температуры тела через каждые 3 часа и относительно удовлетворительное самочувствие при высокой лихорадке. Большую помощь может оказать и эпидемиологический анамнез.

Бронхопневмоническая форма встречается у 14,0–19,5 % больных лихорадкой Ку. Длительность лихорадочного периода при острой бронхопневмонической форме колеблется от 7 до 25 дней, чаще – от 9 до 14 дней. Температурная кривая, как и при фебрильной форме, в основном ремиттирующего или неправильного характера. Начало заболевания почти всегда острое. Лихорадка сопровождается ознобом, головной болью и мышечными болями, слабостью, повышенной потливостью. У большинства больных общее состояние остается удовлетворительным. В отдельных случаях выражена интоксикация (тошнота, рвота, бред и др.) Может наблюдаться увеличение печени и селезенки. Стул в разгар заболевания обычно задержан.

Следовательно, данная клиническая форма представляет собой как бы фебрильную форму в сочетании с пневмонией. Клинические симптомы пневмонии проявляются уже в первые дни заболевания. Больные жалуются на сухой или со слизистой мокротой кашель, нерезкую одышку, боли в груди. Физикально в области поражения отмечаются укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания или появление дыхания с бронхиальным оттенком, а также сухие и влажные хрипы. При рентгенографии органов грудной клетки в очаге поражения обнаруживаются мягкие тени с размытыми нечеткими контурами или просто легкое снижение прозрачности в пораженной доле, а также усиление легочного рисунка (воспалительные явления в межточной интерстициальной ткани), расширение и уплотнение корней легких, особенно на стороне поражения. При рентгеноскопии легких эти изменения часто остаются незамеченными. Процесс локализуется преимущественно в нижней доле правого легкого.

Картина крови не отличается от таковой при фебрильной форме лихорадки Ку. Характерным (дифференциально-диагностическим) признаком специфических коксидиальных пневмоний являются отсутствие резко выраженного нейтрофильного

лейкоцитоза и отсутствие терапевтического эффекта от цефалоспоринов.

При подострой затяжной бронхопневмонической форме длительность лихорадочного периода колеблется от 11 до 28 дней, однако с падением температуры не наступает еще клиническое выздоровление и заболевание тянется неопределенно длительный срок от 33 до 55 дней. Болезнь начинается довольно типично и в начальном периоде сопровождается характерными для Ку-лихорадки симптомами (высокая температура, озноб, потливость, головная боль, боли в мышцах).

Поражение легких в начальном периоде подобно описанию при острой бронхопневмонической форме. Физикальные изменения, как и при острой форме, довольно скудные, но держатся более длительное время (свыше месяца). При рентгенологическом исследовании обнаруживаются изменения в виде одиночных или множественных инфильтратов, обычно мягких с нечеткими контурами и признаками уплотнения интерстициальной ткани, которые особо отчетливо выступают к концу заболевания. Вовлекаются в процесс и корни легких (расширение, уплотнение). Нередко увеличиваются трахеобронхиальные лимфатические узлы. Изменения, определяемые рентгенологически, держатся стойко, и обычно больные выписываются до нормализации рентгенологической картины. Картина крови не отличается от таковой при фебрильной или острой бронхопневмонической формах.

При этой форме может быть более позднее появление и более медленное нарастание титра специфических комплементсвязывающих антител в крови больных, что значительно затрудняет современную постановку правильного диагноза.

Нервная форма. Изменения со стороны нервной системы в более или менее выраженной степени наблюдаются у всех больных лихорадкой Ку, но у некоторых они выступают на первый план и определяют собой весь характер заболевания. Заболевание начинается с озноба, подъема температуры до высоких цифр, резкой головной боли, могут наблюдаться бред и даже кратковременная потеря сознания, появление

менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига). Спинномозговая пункция и анализ ликвора обычно никаких патологических изменений не выявляют, но в единичных случаях может возникнуть серозный менингит, сопровождающийся лимфоцитарным плеоцитозом, увеличением белка и положительной реакцией Панди.

Бруцеллезоподобная форма. Лихорадка Ку имеет много общих симптомов с острым бруцеллезом: удовлетворительное общее состояние при высокой температуре тела, озноб, усиленная потливость, мышечно-суставные боли, гепатолиенальный синдром и другие. Оба заболевания близки и эпидемиологически. От фебрильной формы лихорадки Ку бруцеллезоподобная форма отличается не только выраженностью всех этих симптомов (озноб, гипергидроз, суставные боли), но и более длительным течением болезни, а от тифоподобной формы – в основном отсутствием тифозного состояния. Бруцеллезоподобная форма встречается у 3–7,3 % больных.

Продолжительность лихорадочного периода колеблется в пределах от 18 до 49 дней, чаще от 21 до 33 дней. Температурная кривая при данной форме чаще всего имеет интермиттирующий или ремиттирующий характер, причем нередко с выраженной волнообразностью. Встречаются при лихорадке Ку и другие симптомы: относительная брадикардия, гипотония, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, периферической формы. Они отмечаются с такой же частотой, как и при любой другой форме этой инфекции.

Лабораторная диагностика. Диагноз лихорадки Ку вследствие полиморфизма клинического течения практически 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 *S. 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 коксииелл и антител к антигенам коксииелл 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 тандемных повторов, анализ). Для выявления ДНК коксииелл 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 *cbhE'*) и QpRS (ген *cbbE'*), хромосомных генов супероксиддисмутазы (*sod*), изоцитратдегидрогеназы (*icd*), белка наружной мембраны (*com1*), транспозазы в транспозонподобном IS-элементе 1111.

Лечение. Терапия больных лихорадкой Ку включает этиотропные и патогенетические лечебные средства.

Экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями установлена достаточно высокая эффективность антибиотиков группы тетрациклина (тетрациклин, доксициклин), фторхинолонов (ципрофлоксацин и др.), макролидов (азитромицин), менее выраженная – хлорамфеникола. Антибиотики назначаются в среднетерапевтической дозе на весь лихорадочный период и еще 2–3 дня на фоне нормальной температуры. В среднем курс лечения составляет 7–10 дней.

Постельный режим сохраняется до снижения температуры тела. Выписка реконвалесцентов производится после стойкой нормализации температуры и исчезновения клинических симптомов болезни.

После перенесенной лихорадки Ку у многих лиц длительно (до 1–3 месяцев) сохраняется астеническое состояние, снижающее в той или иной степени трудоспособность.

При тяжелых формах болезни требуются парентеральное введение антибиотиков, проведение дезинтоксикационной и посиндромной терапии.

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 коксиселлеза (лихорадка Ку): санитарно-эпидемиологические правила» и действующими ветеринарно-санитарными правилами [28].

3. РИККЕТСИОЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

3.1. Общая характеристика

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

Изначально таксономия и классификация риккетсий основывалась 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.

Результаты, полученные при изучении гена, кодирующего 16S рРНК представителей порядка *Rickettsiales*, позволили внести изменения в классификацию, представленную в Bergey's Manual. Порядок *Rickettsiales* сохранил свое место в альфа-подклассе *Proteobacteria*, реклассификация коснулась некоторых родов и видов. Три представителя этого порядка (*Rickettsiella grilli*, *Coxiella burnetii* и *Wolbachia persica*) перемещены в гамма-подгруппу *Proteobacteria*. Рода *Rochalimaea* и *Grahamella* перемещены в род *Bartonella*, который убран из порядка *Rickettsiales*.

Порядок *Rickettsiales* класса *Proteobacteria* домена *Bacteria* включает в настоящее время 3 семейства: *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*), *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma*, *Aegyptianella*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*) и *Holosporaceae* (род *Holospora*). Также в него включено 6 родов с *неопределенным местоположением* (*Caedibacter*, *Lyticum*, "Odysella", *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*, включающую *R. canadensis*, *R. bellii* и AB bacterium. Содержание Г + Ц в ДНК исследованных видов – 30–32,5 мол.%. Типовой вид – *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima (риккетсия Провачека).

В настоящее время для классификации риккетсий наибольшее значение имеют методы геносистематики. Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16SrRNA 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. Конкретные критерии для дифференциации риккетсий на уровне рода, вида и группы могут быть использованы для официального описания риккетсии как нового вида только при наличии изученных изолятов [31].

Генетические исследования позволили выделить шесть подгрупп – *R. rickettsii*, *R. massiliae*, *R. akari*, *R. helvetica* (эти четыре подгруппы соответствуют группе КПЛ), *R. prowazekii* (соответствует группе сыпного тифа – СТ) и *R. canadensis* (предковая или «ancestral» группа, предшествующая разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ (схема 1).

В соответствии с разработанными критериями фенотипической и генетической идентификации в настоящее время **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Genus *Rickettsia*** (<http://www.bacterio.net/rickettsia.html>) включает 28 видов риккетсий. Кроме того, в 2014 г. описана *Rickettsia lusitaniae* sp. nov., не вошедшая в этот список.

К группе «предшественников» отнесены *Rickettsia bellii*, *Rickettsia canadensis* и Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*, 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 24 вида – к группе КПЛ.

Основные виды и подгруппы рода *Rickettsia*

A. *R. rickettsii* подгруппа

1. *R. conorii*
2. *R. rickettsii*
3. *R. peacockii*
4. *R. sibirica*
5. *R. africae*
6. *R. slovaca*
7. *R. japonica*
8. *R. heilongjiangensis*
9. *R. honei*
10. *R. parkeri*

B. *R. massiliae* подгруппа

11. *R. massiliae*
12. *R. rhipicephali*
13. *R. montanensis*
14. *R. raoultii*
15. *R. andeanae*
16. *R. aeschlimannii*

C. *R. helvetica* подгруппа

17. *R. helvetica*
18. *R. asiatica*
19. *R. tamurae*
20. *R. monacensis*

D. *R. akari* подгруппа

21. *R. akari*
22. *R. australis*
23. *R. felis*
24. *R. hoogstraalii*

E. *R. canadensis* подгруппа

25. *R. canadensis*
26. *R. tarasevichiae*
27. *R. bellii*

F. *R. prowazekii* подгруппа

28. *R. prowazekii*
29. *R. typhi*

ГРУППА КЛЕЩЕВОЙ
ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

ПРЕДКОВАЯ ГРУППА

ГРУППА
СЫПНОГО ТИФА

В их числе *R. rickettsii* – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) в Америке, *R. conorii* – возбудитель средиземноморской лихорадки в странах Средиземноморского бассейна, *R. sibirica* – возбудитель сибирского клещевого тифа в Азиатской части России, в Казахстане, Монголии, Китае, *R. africae* (в Африке), *R. slovaca* – возбудитель синдрома

TIBOLA (DEBONEL) в Европе, *R. honei* – возбудитель лихорадки острова Флиндерса (выявлен также в Азии и Америке), *R. japonica* – возбудитель японской пятнистой лихорадки, *R. australis* – возбудитель северо-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 выявлены 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*.

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. (J.Simser et al.), но в официальный перечень пока не включена.

Количество риккетсий группы КПЛ, имеющих статус вида, постоянно увеличивается. К ним относятся:

– классические патогены (9 видов): *R. akari*, *R. australis*, *R. conorii*, *R. felis*, *R. heilongjiangensis*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. rickettsii*, *R. sibirica*;

– новые патогены (девять видов): *R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. helvetica*, *R. massiliae*, *R. monacensis*, *R. parkeri*, *R. raoultii*, *R. slovaca*, *R. tamurae*;

– риккетсии с недоказанной патогенностью (шесть видов): *R. asiatica*, *R. buchneri*, *R. hoogstraalii*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali*.

Кроме того описаны (<http://www.bacterio.net/-candidatus.html>) кандидаты в новые виды *Candidatus R. amblyommii*, *Candidatus R. andeanae*, *Candidatus R. asemboensis*, *Candidatus R. barbariae*, *Candidatus R. hebeiii*, *Candidatus R. hungarica*, *Candidatus R. kellyi* (новый патоген), *Candidatus R. kotlanii*, *Candidatus R. liberiensis*, *Candidatus R. principis*, *Candidatus R. tasmanensis*, *Candidatus R. vini*. В этот список не вошли описанные в разные

годы *Candidatus R. cooleyi*, *Candidatus R. johorensis*, *Candidatus R. rioja*, *Candidatus R. senegalensis*, *Candidatus R. sepangensis*.

Краткая характеристика рода Rickettsia

Риккетсии – мелкие плеоморфные микроорганизмы от кокковидных до палочковидных, иногда нитевидные, однако чаще короткие палочки 0,3–0,6 x 0,8–2,0 мкм, у некоторых видов длиной до 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. 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 цвет, ядра – в синий.

Строение риккетсий идентично строению грамотрицательных бактерий. При изучении поверхностных структур риккетсий с помощью электронной микроскопии установлено 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. Вегетативные формы риккетсий Провачека имеют поперечный размер от 250 до 400 мкм. Снаружи имеется капсулоподобный аморфный слой (микрокапсула), толщина которого составляет 100–150 ангстрем. Под ним расположена клеточная стенка, состоящая из трех слоев по 25–30 А каждый. Ниже лежит трехслойная цитоплазматическая мембрана толщиной 75–80 А, покрывающая риккетсиоплазму. В цитоплазме содержатся крупные гранулы до 100–150 А, соответствующие рибосомам и образующие группы или короткие цепочки. Нуклеоид содержит нити ДНК толщиной от 25 до 75 А. Покоящиеся формы риккетсий Провачека характеризуются меньшими размерами (диаметр 200–300 мкм), утолщенной (100–110 А) клеточной стенкой, концентрированными 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* ОХ-2 реагируют в реакции агглютинации с сыворотками больных риккетсиозами группы КПЛ, за исключением пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ). Антигены *Proteus vulgaris* ОХ-19 взаимодействуют с сыворотками крови больных риккетсиозами группы СТ и ПЛСГ. Сыворотки больных болезнью Брилля-Цинссера и осповидного (вызываемого *R. akari*) риккетсиоза не вступают в реакцию агглютинации Вейля-Феликса. Ориенции не имеют антигенных связей с риккетсиями групп СТ и КПЛ, однако имеют общие антигенные детерминанты с *Proteus mirabilis* ОХК, 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 – гOmpA и гOmpB. Вестерн-блот с сыворотками крови от переболевших показал их способность реагировать с двумя риккетсиальными протеинами (позднее названными гOmpA и гOmpB) у риккетсий группы КПЛ и *R. canadensis* и только с протеином гOmpB у риккетсий группы сыпного тифа. Эти протеины наружных мембран риккетсий характеризовались различными молекулярными массами для каждого вида. У ориенций цуцугамуши и риккетсий группы сыпного тифа гOmpB 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 эмбриона и в некоторых стационарных линиях клеток млекопитающих (Vero, Hep-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 морских свинок-самцов (часто при внутрибрюшинном заражении возникает скротальный феномен – воспалительная реакция tunicavaginalis яичек) и хомячков.

Риккетсии являются медленно растущими микроорганизмами, размножаются поперечным бинарным делением, время их генерации составляет не менее 8–9 часов. Риккетсии имеют осмотически активную клеточную мембрану, содержащую специфические переносчики для транспорта субстратов. У них имеется транспортная система переноса АТФ – АДФ, известная у митохондрий и другого внутриклеточного паразита – хламидий. Однако у риккетсий имеются 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.

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 и 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, глютаматоксидазная 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 глутаминовой кислоты в аспарагиновую, что свидетельствует об энергетической активности риккетсий.

Экологической микронишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (группа КПЛ) – и ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолью. Этим они отличаются от коксиилл Бернета, семейства *Anaplasmataceae* и хламидий, микронишей для которых является 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, насекомых, 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.

По результатам пульсового гель-электрофореза средний размер генома представителей группы КПЛ находится между 1200 и 1300 тысяч нуклеотидов (т.н.). Размер генома *R.massilliae* и *R.helvetic*a 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 адаптированных к теплокровным видов риккетсий (вызываемый *R. prowazekii* сыпной тиф – антропоноз).

Наряду с фенотипическими характеристиками, для идентификации риккетсий применяют методы геносистематики. Для этих целей необходимо определение нуклеотидных последовательностей не менее пяти генов, включая кодирующие основные белки. Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16SrRNA и цитратсинтазу (*gltA*), *Rickettsia* – специфические *OmpA* и *OmpB* гены и ген *D*, кодирующие поверхностные, высокомолекулярные белки *gOmpA* (190КД) и *gOmpB* (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 (*glcA*) и протеин *gOmpA* (*ompA*), основанный на полиморфизме фрагментов ПЦР-рестрикции.

Цитратсинтаза является компонентом живых клеток и ферментом главного цикла метаболизма – цикла лимонной кислоты, играющей ключевую роль в выработке энергии и в обеспечении важнейших 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*, использовано для изучения геномных различий риккетсий. Пять геномовидов имели свои характерные профили – *R. akari*, *R. australis*, *R. japonica*, *R. massiliae* и *R. bellii*. 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 другим 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. africanae* и *R. parkeri*.

Риккетсии – особая экологическая группа облигатных внутриклеточных прокариотических микроорганизмов, имеющих ряд отличий от классических бактерий в паразито-хозяйственных отношениях. Среди них – эндцитобиоз 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 придает значение фосфолипазе А2 и адгезинам риккетсий, которыми являются поверхностные белки *gOmpA* (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 связано 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.

Эпидемиология. Для эпидемиологии большинства риккетсиозов определяющее значение имеют экологические особенности возбудителя и его связи с переносчиком. 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. paacockii*, *R. montanensis*, *R. bellii*, *R. raoultii*) и *Rhipicephalis* (риккетсии генокомплекса *R. conorii*, *R. massiliae*, *R. rhipicephali*), которые относятся к одному подсемейству *Rhipicephalinae*.

Риккетсиозы группы КПЛ – классические природно-очаговые, передаваемые клещами, облигатно-трансмиссивные инфекции. Связь заболеваний с присасыванием иксодовых клещей определяет две основные эпидемиологические особенности этих инфекций – обязательный предшествующий контакт заболевших с природными очагами (определенными местностями, специфическими переносчиками) и их сезонность, 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 иксодовыми клещами, возбудитель везикулезного (осповидного) риккетсиоза *R. akari* – гамазовыми клещами *Allodermanyssus sanguineus* – гнездо-норовыми 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. ausrtalis*, экологически связана с кошками и дикими кошачьими, передается человеку через кошачьих блох *Ctenocephalides felis* и вызывает «тиф кошачьих блох».

3.2. Риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки

Клещевой риккетсиоз, или сибирский клещевой тиф

Возбудитель – *Rickettsia sibirica* из группы клещевых пятнистых лихорадок. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica* – *R. sibirica* subsp. *sibirica*, *R. sibirica* subsp. *BJ-90*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimoniae*. На территории России дока-

зано наличие первых двух подвигов, причем *R. sibirica subsp. BJ-90* – только на Дальнем Востоке. Доказанные случаи КР в РФ связаны с *R. sibirica subsp. R. sibirica*. В последние годы получены данные, свидетельствующие о вероятной патогенности *R. sibirica subsp. BJ-90* [32, 33].

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 в РФ охватывают 17 административных территорий южных регионов Сибири и Дальнего Востока [34].

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

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

в РФ за 1997–2010 гг. отмечалась тенденция к снижению заболеваемости ($T_{сн}=10,2\%$) (рис. 3).

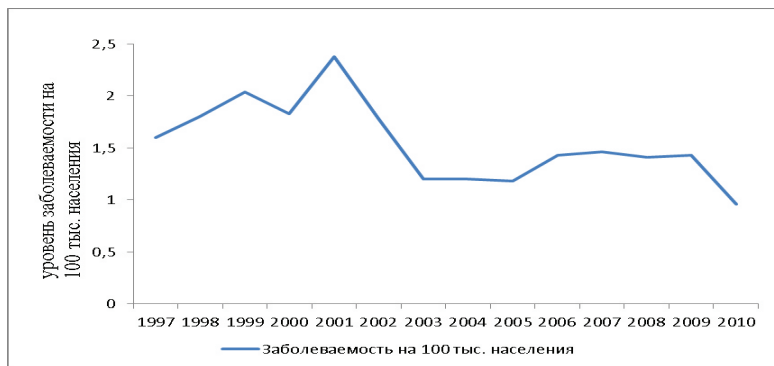


Рис. 3. Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом в РФ за 1997–2010 гг.

За последние 25 лет отмечается повышение долевого значения территорий Западной Сибири в общей сумме заболеваний КР в России: в 1985–1986 гг. – 49,7 %; в 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 %.

Абсолютное большинство переносчиков КР являются треххозяинными клещами с пастбищным типом паразитирования. Клещи способны к длительному сохранению риккетсий и к 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 кустарников и принимают подстерегающую позу. При 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 отмечаются 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 их подъем.

Анализ данных по распространению очагов клещевого риккетсиоза и ареала основных видов клещей-переносчиков позволил выделить шесть основных типов природных очагов: дермаценторные степные и лесостепные, гемафизалисные лесостепные, гиаломмные полупустынные и пустынные, дермаценторно-гемофизалисные, дермаценторно-рипицефалисные, полупустынные, гиаломно-рипицефалисные пустынные и долинные (табл. 2).

Таблица 2

Основные типы и виды очагов клещевого риккетсиоза

Тип очага	Вид очага	Переносчики (основные подчеркнуты)	Распространение	Уровень эпидемического проявления
I. Дермаценторный степной и лесостепной	Нутталлиевый горно-степной и лесостепной	<u>D.nuttalli</u> <u>D.silvarum</u> <u>H.concinna</u>	Высокогорные степи Алтая и Тувы, степи и лесостепи Красноярского края, Забайкалья, Монголии, Китая	Стабильно высокий
	Маргинатусный степной	<u>D.marginatus</u> <u>D.reticulatus</u>	Степи юга Западной Сибири, севера Казахстана, отдельные участки степей Европы	В Западной Сибири и Северном Казахстане нестабильный, временами высокий, в Европе не регистрируется
	Сильварумный лесостепной	<u>D.silvarum</u> <u>H.concinna</u> <u>D.reticulatus</u> <u>I.persulcatus</u>	Юг Дальнего Востока, отдельные территории Западной и Восточной Сибири	На Дальнем Востоке стабильно высокий, в Сибири низкий и непостоянный
	Нивеусный степной и полупустынный	<u>D.niveus</u> <u>Hyalomma sp.</u>	Туркмения, возможно, распространены более широко	Заболееваемость не регистрируется
II. Гемафизальный лесостепной	Концинно-япониковый	<u>H.concinna</u> <u>H.japonica</u> <u>douglasi</u> <u>D.silvarum</u>	Юг Приморского края, возможно, Корея, Маньчжурия	Стабильно невысокий
III. Дермаценторно-гемафизальный лесостепной	Концинно-сильварумный	<u>H.concinna</u> <u>D.silvarum</u> <u>H.japonica</u> <u>I.persulcatus</u> <u>D.reticulatus</u>	Приморский и Хабаровский края, юг Амурской области, предгорья Алтая, Салаира, Кузнецкого Алатау	На Дальнем Востоке стабильно высокий, в Западной Сибири стабильно низкий
	Маргинатусно-концинно-сильварумно-риптикулятусный предгорно-лесостепной	<u>D.silvarum</u> <u>D.marginatus</u> <u>D.reticulatus</u> <u>I.persulcatus</u>	Лесостепные предгорья северного Алтая и юго-западного Салаира	Стабильно высокий
	Маргинатусно-пунктатный предгорно- и низкогорно-степной	<u>D.marginatus</u> <u>H.punctata</u> <u>Rhipicephalus sp.</u>	Предгорные и низкогорные районы юга Казахстана и севера Кыргызстана	Стабильно низкий, на ряде территорий заболееваемость не регистрируется
IV. Гиаломмный полупустынный и пустынный	(Виды пока не выделены)	<u>Hyalomma sp.</u>	Казахстан, Туркмения, Таджикистан, Азербайджан	Крайне низкий
V. Гиаломмно-риптицефалисный полупустынный и долинный	(Виды пока не выделены)	<u>Hyalomma sp.</u> <u>Rhipicephalus sp.</u>	Казахстан, Туркмения	Заболееваемость не регистрируется
VI. Дермаценторно-риптицефалисный полупустынный	Маргинатусно-сангвинусный	<u>D.marginatus</u> <u>R.sanguineus</u> <u>D.niveus</u> <u>R.turanicus</u>	Армения	Заболееваемость не регистрируется
	Нивеусно-тураниковый		Туркмения	

Имеются данные об инфицированности *R. sibirica* клещей рода *Ixodes*, в частности *I. persulcatus*, в Новосибирской области и Алтайском крае, что подтверждено современными данными молекулярной идентификации штаммов. Эпидемиологическая роль этих клещей в отношении клещевого риккетсиоза не установлена, а их зараженность выявлена 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, к физико-географической стране гор Южной Сибири. Механизм передачи – трансмиссивный (инкуляция при присасывании переносчика с инфицированной слюной). Более подробная характеристика этой инфекции представлена в монографиях Рудакова Н.В. с соавт. [35, 36].

Марсельская (средиземноморская) лихорадка

Марсельская лихорадка – риккетсиоз из группы КПЛ. Впервые описана клинически в Тунисе в 1910 г. *R. conorii* – возбудитель марсельской лихорадки экологически связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus*,

различные фазы развития которых питаются на собаках, мелких млекопитающих, ежах и зайцах.

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 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 *R. conorii* комплекса (*R. conorii subsp. conorii* – марсельской лихорадки, *R. conorii subsp. israelensis* – возбудитель израильской пятнистой лихорадки, *R. conorii subsp. caspiensis* – возбудитель астраханской пятнистой лихорадки, *R. conorii subsp. indica* – возбудитель индийского клещевого тифа).

В СССР первые большие марсельской лихорадкой были выявлены в 1936 г. А.Я. Алымовым в Севастополе. В дальнейшем заболевание выявлено на Черноморском и Каспийском побережье Кавказа, в Закавказье.

Астраханская пятнистая лихорадка

С начала 80-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. В результате исследований коллектива специалистов под руководством И.В.Тарасевич была выявлена этиология 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.

Пятнистая лихорадка Скалистых гор

Возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) *Rickettsia rickettsii* – типовой вид риккетсий группы КПЛ открыт в 1906 г. Ricketts, описан в 1919 г. Wolbach. ПЛСГ – передаваемая инфицированными риккетсиями клещами потенциально летальная инфекция человека, распространенная в Северной и Южной Америке. 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 являются *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 века. С 2000 по 2010 гг. заболеваемость увеличилась, по

данным Centers for Disease Control and Prevention, в три раза – с 0,2 до 0,6 на 100 тысяч населения с пиком числа заболеваний (2553 случая) в 2008 г. (рис. 4). Летальность снизилась с 28 % в 1944 г. до менее 1 % в 2001 г.

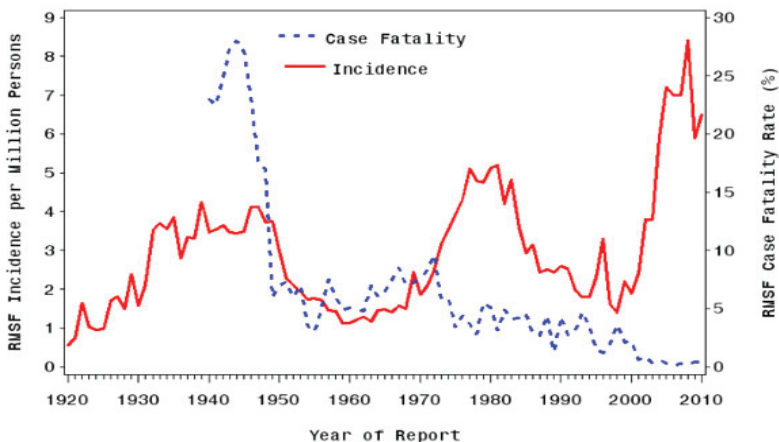


Рис. 4. Динамика заболеваемости ПЛСГ в США

В последние десятилетия отмечены существенные изменения географии ПЛСГ в США – если ранее преобладали западные штаты с переносчиком *Dermacentor andersoni* (лесной клещ Скалистых гор), то впоследствии 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 иметь собаки, что обеспечивает возрастание контактов населения с местами обитания переносчика.

Несмотря на то что ПЛСГ регистрируют практически во всех континентальных штатах, пять из них (Северная Каролина, Оклахома, Арканзас, Тенесси и Миссури) обуславливает до 60 % всех случаев. 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 период 2003–2010 гг. Выявлено порядка 140 случаев и приблизительно 10 % из них умерли. Коричневый собачий клещ (*Rhipicephalus sanguineus*),

найденный на собаках (особенно свободного содержания) и во дворах домов, ответствен за передачу *R. rickettsii* в Аризоне.

Входными воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща. В отличие от других клещевых риккетсиозов, первичный аффект на месте присасывания клеща не образуется. 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 месте повреждения образуются пристеночные тромбы с клеточной инфильтрацией вокруг них. При тяжелом течении болезни отмечаются обширные ишемические очаги в различных органах и тканях (головной мозг, миокард и др.), тромбгеморрагический синдром. Развивается острое риккетсиозное природно-очаговое заболевание, характеризующееся ремиттирующей лихорадкой, поражением нервной и сосудистой систем, распространенной макулопапулезной и геморрагической сыпью.

При тяжелых формах прогноз серьезный даже при современных методах терапии.

Везикулезный, или 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 риккетсиозной оспы (rickettsial pox). Возбудителем осповидного риккетсиоза является *Rickettsia akari*. По своим свойствам возбудитель близок к другим риккетсиям из группы клещевой пятнистой лихорадки.

Осповидный риккетсиоз – эндемичное заболевание с разорванным нозоареалом. Резервуаром инфекции являются домовые грызуны – мыши и, возможно, крысы. Циркуляция риккетсий осуществляется при участии гнездо-норовых паразитов мышевидных грызунов – гамазовых клещей *Allogermanysus*

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). Чаще болеют мужчины. Осповидный риккетсиоз известен в Северной Америке, Центральной и Южной Африке, на Украине (Донбасс), встречается спорадически в условиях массового размножения грызунов.

Африканская клещевая лихорадка

Трансмиссивный клещевой зоонозный риккетсиоз, протекает в виде тифоподобной лихорадки с наличием первичного аффекта и часто розеолезно-папулезной сыпи. Возбудитель – *Rickettsia africae* из группы КПЛ, 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, Доминикана и др.) в результате заноса инфицированных клещей со скотом из Южной Африки более 100 лет назад.

Квинслендский клещевой тиф

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

Пятнистая лихорадка острова Флиндерса

Отличающийся от *R. australis* вид риккетсий группы КПЛ описан в Тасмании (острова Флиндерса). Эта риккетсия получила название *R. honei*, ее переносчики изучены недостаточно. Инфекция, этиологически связанная с *R. hohei*, встречается на Тасмании, на юго-востоке Австралии, а также в Таиланде («тайландский клещевой тиф») и на Сицилии. Недавно описано семь случаев острого заболевания, связанного с *R. hohei* штамм «*marmionii*». Все случаи были подтверждены в ПЦР, серологических тестах и выделением культуры. Основными клиническими проявлениями являются лихорадка и головная боль. У части пациентов наблюдалась сыпь, еще реже – наличие струпа.

Клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*

В Китае наряду с *R. sibirica* установлена циркуляция отличающихся от нее видов риккетсий этой группы, прежде всего *R. heilongjiangensis*. 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. Там же позднее описаны случаи заболеваний у людей с клиникой риккетсиоза группы КПЛ. Как новый вид *R. heilongjiangensis* формально описан в 2003 г. Штамм 054 описан как типовой штамм и депонирован в American Type Culture Collection под референс-обозначением VR-1524 и в коллекции сотрудничающего центра ВОЗ по риккетсиозам и клещевым инфекциям в Марселе.

Случаи инфекции, вызванные *R. heilongjiangensis*, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае. О.Ю. Медяниковым с соавт. [37] установлена этиология случаев «клещевого риккетсиоза» на юге Хабаровского края, как вызванных *R. heilongjiangensis*. Некоторые авторы, говоря 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», считали, что «признать идентичность сопоставляемых форм пока нельзя. Это дает основание предполагать

существование в отдельных районах Дальневосточного края особого риккетсиоза». 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 различных частях нозоареала КР в Сибири и, особенно, на Дальнем Востоке России. *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.

Штаммы *R. heilongjiangensis* были изолированы в Омском НИИ природно-очаговых инфекций раньше первых «китайских» штаммов, однако идентифицированы 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. Еще два штамма *R. heilongjiangensis*, выделенные из клещей *H. concinna* из Приморского края, хранятся в нашей коллекции.

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 в Японии (о. Кюсю, Сикоку и Хонсю), наиболее изученный вид риккетсий в этом регионе. *R. japonica* была идентифицирована в нескольких видах клещей, включая *H. longicornis*, *H. flava*, *H. formosensis*, *H. hystricis*, *D. Taiwa-nensis* и *I. ovatus*.

Случай японской пятнистой лихорадки зарегистрирован в Южной Корее. Изолированный от пациента штамм на основании анализа нуклеотидных последовательностей пяти генов (16SrRNA, *gltA*, *ompA*, *ompB*, *sca4*) идентифицирован как относящийся к *R. japonica*. Риккетсия, близкородственная *R. japonica*, изолирована из клещей *H. hystricis* в Таиланде [38].

R. tamurae была изолирована из *A. testudinarium*. Последняя из внесенных в официальный перечень риккетсий, распространенных в Японии, – *R. asiatica*, впервые была изолирована в 1993 году из нимфы *I. ovatus* и описана как новый вид в 2006 году. Патогенность этой риккетсии для человека в настоящее время неизвестна.

Риккетсиоз, вызываемый *R. helvetica* («anruptive» fever – лихорадка без сыпи)

В Швейцарии из клещей *I. ricinus* выделена и идентифицирована *R. helvetica*. Этот вид риккетсий обнаружен также во Франции, Швеции, Словении, Португалии, Италии, Испании, Польше и Марокко, а также в клещах *D. reticulatus* в Хорватии [37, 38]. 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 перимиокардитом (летальный исход), неспецифической лихорадкой и саркоидозом. Недавно от пациента с подострым менингитом изолирована риккетсия группы КПЛ, которая на основании исследования нуклеотидных последовательностей генов 16S, *ompB* и 17 kDa была идентифицирована как *R. helvetica*. Риккетсиоз, вызываемый *R. Helvetica*, на английском языке называют «anruptive fever», т. е. лихорадка без сыпи.

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. *R. helvetica* была обнаружена в клещах *I. monospinosus* и *I. persulcatus* в Японии. 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, генерализованной макулопапулезной сыпью и развитием струпа, связанное с *R. aeschlimannii*, описано у туристов, вернувшихся из Африки. Впервые *R. aeschlimannii* была описана как новая риккетсия группы КПЛ, изолированная из клещей *H.m. marginatum* в Марокко в 1997 году. Однако генотипически подобные микроорганизмы были 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.

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* генотипирована нами в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алма-Атинской области Казахстана, где в предыдущие десятилетия зарегистрированы случаи «клещевого риккетсиоза». В дальнейшем эта риккетсия была выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* [41].

Синдром TIBOLA (DEBONEL, SENLAT)

Считавшаяся ранее непатогенной *R. slovaca* впервые выделена из иксодовых клещей рода *Dermacentor* бывшей Чехословакии. В дальнейшем штаммы этого возбудителя выделены в Армении, Австрии, Германии, Венгрии. В конце 80-х были получены косвенные данные, свидетельствующие также о вероятности циркуляции *R. slovaca* в европейской части России, Болгарии, Бельгии. Недавно установлено распространение штаммов этого возбудителя во Франции, Швейцарии, в Крыму, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии.

В последнее время *R. slovaca* рассматривается как агент лимфоаденопатии от присасывания клеща – синдрома TIBOLA: от «tick-borne lymphoadenopathy», DEBONEL (Dermacentor borne necrosis – lymphoadenopathy) или SENLAT (scalp-eschar

and neck lymphadenopathy). В 1997 году описан первый случай инфекционного заболевания, вызванного *R. slovaca*. В настоящее время в Европе подтверждены случаи синдрома TIBOLA, связанные с *R. slovaca*, главным образом в Венгрии, Франции и Испании.

Нами по результатам исследований с моноклональными антителами впервые установлено распространение близких по антигенной структуре к *R. slovaca* риккетсий в азиатской части России. 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. В России единственный штамм *R. slovaca* был выделен в Мокроусовском районе Курганской области (Зауралье) в 1969 г. из клещей *D. marginatus*. В дальнейшем ДНК *R. slovaca* идентифицирована нами в снятом с пациента клеще в Омской области.

Три новых риккетсии, тесно генетически связанные с *R. massiliae* (*R. sp. RpA4*, *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*), впервые описанные в Астраханской области (*R. sp. RpA4*) и в Республике Алтай (*R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*) Е.Б. Рыдкиной с нашим участием, в дальнейшем были выявлены нами в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана [42]. Девять штаммов этих генотипов риккетсий, описанных к настоящему времени как новый вид риккетсий группы КПЛ *Rickettsia raoultii* sp.nov. [44], депонировано нами во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

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. 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. Роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента синдрома TIBOLA подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных [43].

Новые риккетсиозы

В последние годы в Средиземноморском бассейне описано несколько новых риккетсиальных генотипов, патогенность которых окончательно не выяснена. Во Франции, 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» (фр. «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 [45].

В 2006 году 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 *Cario scapensis* в Джорджии, США. В 2010 г. эта риккетсия получила официальный статус нового вида – *R. hoogstraalii*. Этот вид имеет широкое географическое распространение: Хорватия, Испания, США. Хотя информация о патогенности для позвоночных хозяев отсутствует, установлено, что *R. hoogstraalii* вызывает цитопатический эффект в культурах клеток Vero, CCE3, ISE6. Наиболее близким по филогенетическим критериям видом среди риккетсий группы КПЛ является *R. felis* [46].

Недавно описан новый вид риккетсий группы КПЛ *R. monacensis*, впервые изолированный в Германии из клещей *I. ricinus*, 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*, в США – почти исключительно в

клещах *A. maculatum*. 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* [47].

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.

К *R. canadensis* наиболее близка впервые описанная как кандидат в новый вид *R. tarasevichiae*, отнесенная нами к группе предшественников. Выявлена высокая инфицированность клещей *I. persulcatus* этим микроорганизмом в России. Изолировано на культурах клеток Vero 14 штаммов, восемь из них депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

В последние годы описаны еще две риккетсии, которые относят к группе *R. canadensis* – *Rickettsia monteiroi* sp.nov. в Бразилии [48] и Candidatus *R. kingi* в Канаде [49].

Патогенез риккетсиозов. 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 эндоваскулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи (сыпь).

Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (преимущественно 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 гранулем 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 соавторами, «площадь, занимаемая 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, что особенно характерно для *R. prowazekii* (болезнь Брилля-Цинссера – рецидив сыпного тифа через месяцы – годы после перенесенного сыпного тифа).

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 осуществляется в два основных этапа – индукции фагоцитоза и лизиса плазматической мембраны эукариотической клетки при метаболической активности как микроорганизма, так и клетки хозяина. В процессе принимает 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.

Клиника группы клещевой пятнистой лихорадки

Клещевой сыпной тиф (сибирский клещевой тиф) – природно-очаговый зооноз с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Заболевание протекает циклически, при котором выделяют периоды инкубационный, начальный (до появления экзантемы), разгара (от момента высыпания до окончания лихорадки) и реконвалесценции. По степени тяжести различают стертые, легкие, средние и тяжелые формы.

Инкубационный период от 4 до 7 дней, иногда до 10 дней. Начало острое. Лихорадка с ознобом и подъемом температуры до 39–40 °С ремитирующего, реже постоянного типа, сохраняется в течение 7–12 дней, заканчивается литически. Болезнь сопровождается интоксикацией в виде общей слабости, головной боли, мышечных и суставных болей, снижения аппетита, нарушения сна.

При осмотре больного отмечаются гиперемия и одутловатость лица. В ротоглотке у некоторых больных наблюдается гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, язычка, миндалин. Для клещевого сыпного тифа характерны первичный аффект и экзантема. В месте укуса зараженного клеща образуется первичный кожный аффект (ПКА) в виде участка инфильтрированной умеренно уплотненной кожи, в центре которого некроз или язвочка, покрытая темно-коричневой корочкой. Вокруг некроза или язвочки имеется зона гиперемии до 2–3 см в диаметре. Иногда изменения бывают лишь до 2–3 мм в диаметре, и они могут остаться необнаруженными. Зачастую больные не всегда могут подтвердить факт укуса клеща. Первичный аффект сохраняется в течение 10–20 дней. После заживления на месте первичного аффекта может оставаться пигментация или шелушение. Обычно обнаруживается региональный лимфаденит. Пальпируются лимфатические узлы размером до 2–2,5 см, болезненные, не спаяны с окружающей тканью.

На 3–5-й день болезни появляется экзантема (иногда на 2-й или 6-й день). Сыпь появляется вначале на туловище, затем

распространяется на конечности (преимущественно на разгибательной поверхности и вокруг суставов). Если сыпь обильная, то она может появляться на лице, ладонях, подошвах. Сыпь обычно розеолезно-папулезного характера. При тяжелом течении болезни сыпь может быть геморрагического характера. Через несколько дней сыпь угасает и исчезает к 12–14-му дню болезни, на месте сыпи может сохраняться пигментация или шелушение.

Отмечаются изменения со стороны центральной нервной системы, но, в отличие от эпидемического сыпного тифа, *stustuphosis* не развивается. Со стороны ЦНС отмечаются сильная головная боль, бессонница, заторможенность больных. Редко наблюдаются резко выраженные менингеальные симптомы (у 3–5 % больных), в цереброспинальной жидкости цитоз до 30–50 клеток в 1 мкл.

Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта специфических изменений не наблюдается. У половины больных определяется гепатолиенальный синдром. В картине крови наблюдаются умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ.

Течение заболевания доброкачественное. До применения антибиотиков летальность не превышала 0,5 %.

Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ) – зооноз с трансмиссивным механизмом передачи, относится к группе КПП с доброкачественным течением, наличием первичного аффекта, пятнисто-папулезной сыпи и регионального лимфаденита. Инкубационный период длится от 2 дней до 1 месяца. Заболевание начинается остро с лихорадки до высоких цифр. Температура с первых дней достигает 39–40 °С, сопровождается выраженной интоксикацией (головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость, иногда возникает тошнота, рвота), ознобом, артралгией и миалгией. Лихорадке предшествует появление первичного аффекта с региональным лимфаденитом. Первичный кожный аффект локализуется в нижней части тела, реже – на туловище и в единичных случаях на голове, шее и кистях. Первичный аффект выглядит в виде пятна размером от 0,5 до 1,5 см без инфильтрации у основания. В центре

пятна формируется эрозия, покрывающаяся геморрагической корочкой. Корочка отторгается в течение 8–21-го дня, оставляя после себя нежную атрофическую поверхность. Внешний вид больного характерен: гипремированное лицо, склерит, конъюнктивит. В полости рта отмечается гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, миндалин, дужек и язычка мягкого неба. На 4–7-й день болезни появляется сыпь, которая локализуется на переднебоковых отделах туловища, на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, включая ладони и подошвы. Экзантема носит полиморфный пятнисто-розеолезно-папулезный характер, при тяжелом течении – геморрагический. У большинства больных выявляют приглушенность сердечных тонов, тахикардию, гипотонию, гепатолиенальный синдром, диарею. Лихорадка длится в среднем около двух недель и завершается укороченным лизисом. АРЛ может осложняться пневмонией, флебитом, ИТШ, менингоэнцефалитом. В картине крови отмечается нормоцитоз, в моче – протеинурия, лейкоцитурия.

Марсельская (средиземноморская) лихорадка – зоонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующийся доброкачественным течением, наличием первичного аффекта и пятнисто-папулезной сыпи. Инкубационный период колеблется в пределах 3–7 дней. На месте укуса клеща появляется ПКА в виде очага воспаления кожи с участком некроза, покрытой темной корочкой. Диаметр первичного кожного аффекта достигает 10 мм к началу лихорадки. Корочка отпадает к 7 дню нормальной температуры, оставляя после заживления язвочки темное пятно. Первичный аффект сопровождается региональным лимфаденитом. Локализация первичного кожного аффекта разнообразна. Заболевание начинается остро, температура в течение суток достигает 39–40 °С. Лихорадка постоянная или ремитирующая держится 10–11 дней, сопровождается ознобом и интоксикацией. Больных беспокоят сильная головная боль, бессонница, слабость, тошнота, рвота. Лицо гипремировано, отутловато, отмечается инъекция склер и конъюнктив. На 4-й день появляется сыпь по всему телу, особенно обильная на конечностях, на ладонях и подошвах. Сыпь носит пятнисто-папулезный характер с геморрагическим

компонентом. Со стороны органов дыхания патология не выявляется. Заболевание сопровождается брадикардией, гипотонией и гепатомегалией.

Пятнистая лихорадка Скалистых гор (ПЛСГ) – зоонозный риккетсиоз с трансмиссивным механизмом передачи, характеризуется высокой лихорадкой, распространенными пятнисто-папулезными высыпаниями, выраженной интоксикацией. Инкубационный период колеблется от 5 до 14 дней. Начало острое, лихорадка ремиттирующего типа продолжается 2–3 недели и снижается кризолизисом. Высокая лихорадка сопровождается выраженной интоксикацией, ознобом. Больного беспокоят мучительная головная боль, головокружение, бессонница. В тяжелых случаях возникает токсическая энцефалопатия, сознание спутанное, развиваются судороги, парезы и параличи черепно-мозговых нервов, нарушения кровообращения и инфекционно-токсический шок. Неврологические нарушения продолжаются в течение нескольких недель до месяца. Могут быть нарушения зрения, слуха и психики. На 4-й день болезни появляется макуло-папулезная сыпь по всему телу, более выраженная на периферии: на конечностях, лице, шее и менее – на животе. При тяжелом течении сыпь сливного характера с геморрагиями и некрозом. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия и гипотония, в тяжелых случаях развивается миокардит. В гемограмме изменений нет. При молниеносном течении больной впадает в кому с летальным исходом.

Везикулезный, или осповидный риккетсиоз – зооноз доброкачественный с трансмиссивным механизмом передачи, характеризуется лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью и наличием первичного аффекта. Инкубационный период длится от 5 до 23 дней. Начинается остро, лихорадка протекает с ознобом и интоксикацией. На месте укуса клеща образуется папула плотной консистенции, который превращается в везикулу. При подсыхании везикула покрывается корочкой (струп). Первичный аффект держится около 30 дней, локализуется на различных частях тела и сопровождается региональным лимфаденитом. Лихорадка держится 7 дней. Интоксикация проявляется головной болью, слабостью. На 3–4-й день появляется макуло-

папулезная сыпь, через 2–3 дня превращается в везикулезную с последующим формированием корочек черного цвета. Корочки отпадают без образования рубцов через 2–3 дня при легкой форме и на 10-й день болезни при тяжелой форме. Сыпь может быть обильной или умеренной и локализуется на лице, шее, конечностях, иногда – на туловище; ладони и подошвы свободны от сыпи. Течение болезни благоприятное.

Лабораторная диагностика. Для диагностики применяют преимущественно серологические методы (РА, РСК, РНГА, РНИФ, ИФА). Для исследования переносчиков можно применять экспресс-методы – метод флюоресцирующих антител (МФА), РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления 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, Нер-2, L929), клеток членистоногих.

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

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. Наиболее характерным для риккетсиозов проявлением экспериментальной инфекции у морских свинок-самцов при внутрибрюшинном заражении является скротальный феномен – периорхит с накоплением риккетсий во влагиаличных 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 недели 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 гипоиоиммунные 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 – суспензии тестикул, селезенок, головного мозга).

Для культивирования риккетсий группы КПЛ используют 4–5-суточные эмбрионы, для риккетсий группы сыпного тифа и ориенций – 6–7-суточные, для коксидел 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-

ки после заражения, иногда и позже), чем риккетсий группы КПЛ (4–6-е сутки), сопровождается более интенсивным накоплением риккетсий при менее выраженных изменениях геморрагического характера.

Развитие инфекции в клеточных культурах у различных видов *Rickettsia* и *Orientia* отличается. Для риккетсий Провачека и ориентий цуцугамуши характерно накопление в больших количествах в отдельных клетках. Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и освобождением риккетсий 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 группы патогенности). К возбудителям второй группы патогенности относят *R. prowazekii*, *Coxiella burnetii*, *R. rickettsii*. Их культивирование можно осуществлять 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. Комплекментсвязывающие антитела при большинстве риккетсиозов групп СТ и КПЛ выявляют в конце первой – начале второй недели 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 – *R. rickettsii*, в Европе – *R. conorii*, что определяется распространением риккетсиозов этой группы – клещевого риккетсиоза, пятнистой лихорадки Скалистых гор и марсельской лихорадки соответственно. Более четкая видовая дифференциация внутри групп осуществляется с помощью корпускулярных антигенов в РНИФ.

Реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) применяют для диагностики риккетсиозов как группы СТ, так 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 выявления 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 Омском НИИ природно-очаговых инфекций разработан ИФА для выявления антител к риккетсиям группы КПЛ, показана эффективность применения ИФА с антигеном *R. sibirica* для диагностики КР [50].

Реакция непрямой 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 первой недели, IgG-антител – в конце второй недели 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 взятия и исследования клинического материала от больных. Тем не менее с помощью методов генодиагностики в последние годы доказана этиологическая значимость возбудителей ряда новых риккетсиозов, вызываемых *R. slovaca* синдрома TIBOLA (англ. – *tickbornelymphadenopathy* – «лимфоаденопатия после присасывания клеща»), вызываемого *R. heilongjiangensis* риккетсиоза и др.

Лечение. Антибиотикотерапия назначается на весь лихорадочный период и 2 дня после снижения температуры. Назначают тетрациклин 0,2 г х 4 р/с или доксициклин 0,1 г х 2 р/с, или левомицитин 0,5 г х 4 р/с. В качестве альтернативной антибиотикотерапии назначают один из перечисленных препаратов: ампициллин 4,0 г в сутки, ципрофлоксацин 1,0 г в сутки, офлоксацин 0,8 г в сутки и препараты резерва цефтриаксон 1,0–2,0 г в сутки.

Патогенетическая терапия: дезинтоксикация парентеральная и пероральная, при ИТШ – восстановление ОЦК, при ОПН – дезинтоксикация с контролем диуреза и салуретики, при ДВС – гемостатическая терапия (криоплазменно-антиферментный комплекс).

Наиболее эффективными и доступными средствами антибиотикотерапии риккетсиозов и лихорадки цуцугамуши являются препараты группы тетрациклинов и фторхинолонов. В лечении лихорадки Ку, равно как и риккетсиозов групп СТ и КПЛ, назначают преимущественно доксициклин, обладающий наилучшими фармакокинетическими характеристиками в отношении этих внутриклеточных микроорганизмов. Назначение тетрациклина или доксициклина в общетерапевтических дозах

(2,0 г тетрациклина или 200 мг доксициклина в двух капсулах в сутки для взрослого) при острых формах риккетсиозов и лихорадки цуцугамуши является эффективным и позволяет нормализовать температуру и улучшить состояние больного в течение 36–96 часов с начала лечения. В связи с возможностью длительной персистенции риккетсий и ориенций лечение необходимо продолжать 2–3 дня после нормализации температуры.

Профилактика. 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.). Применительно к риккетсиозам группы КПЛ и лихорадке цуцугамуши применяют противоклещевые обработки территорий, меры личной защиты от нападения и присасывания клещей, возможно превентивное назначение антибиотиков.

3.3. Анаплазмозы человека

Свойства возбудителей

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, а проблема анаплазмозов интересовала только ветеринарных работников.

В 1910 г. Тейлер (Theiler) описал *Anaplasma marginale* – клещевой патоген крупного рогатого скота, поражающий бычьи эритроциты – возбудитель 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, *Ehrlichia canis*, *A. phagocytophilum*.

Совершенствование молекулярных подходов способствовало дальнейшему прогрессу в изучении представителей Anaplasmataceae. *E. sennetsu* – этиологический агент первого известного анаплазмоза человека был описан первоначально как представитель рода *Rickettsia*. Заболевание эндемично для южных островов Японии, связано с употреблением сырой рыбы и по клинике напоминает инфекционный мононуклеоз, известно с 80-х годов XIX века.

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*. Существенный толчок развитию исследований по эрлихиям обусловила крупная эпизоотия эрлихиоза собак, вызванная *Ehrlichia canis*, приведшая к гибели служебных животных в американских войсках во Вьетнаме в 1968–1970 гг. 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*, в дальнейшем он включен в род *Neorickettsia* под названием *Neorickettsia sennetsu comb.nov.*

Интерес к изучению эрлихий существенно возрос, когда в США был описан первый случай моноцитарного эрлихиоза человека – МЭЧ. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991–1992 гг., его этиология уточнена в 1994 г. 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 16SrRNA гена и оперона groesl показало наиболее тесные связи этих протеобактерий с родами *Rickettsia* и *Orientia* и возможность их распределения в четыре отличающихся кластера (рода).

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 (HGE, англ.) 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 sennetsu*.

Альфа-протеобактерии, вызывающие анаплазмозы человека, оказались реклассифицированными в три рода – *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Neorickettsia* вместо одного рода *Ehrlichia*.

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, 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 преимущественно 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 была реклассифицирована и помещена в соседний род *Anaplasma* семейства *Anaplasmataceae* под названием *Anaplasma phagocytophilum*. Ниже приводим рабочую классификацию основных видов семейства *Anaplasmataceae* (табл. 3).

Таблица 3

Классификация основных родов и видов семейства Anaplasmataceae

Род	Ehrlichia	Anaplasma	Neorickettsia	Wolbachia
Виды	1. <i>E. muris</i> 2. <i>E. chaffeensis</i> 3. <i>E. ewingii</i> 4. <i>E. canis</i> 5. <i>E. ruminantium</i> 6. <i>Schotti variant</i> *	1. <i>A. marginale</i> 2. <i>A. platys</i> 3. <i>A. phagocytophilum</i> 4. <i>A. bovis</i> 5. <i>A. centrale</i> 6. <i>A. odocoilei</i>	1. <i>N. helminthoeca</i> 2. <i>N. (Ehrlichia) sennetsu</i> 3. <i>N. (Ehrlichia) risticii</i>	1. <i>W. pipientis</i>

*Описывают в настоящее время как «*Candidatus Neoehrlichiamikurensis*»

Морфология. Анаплазмы являются облигатными внутриклеточными паразитами, поражающими клетки крови и эндотелия сосудов теплокровных. По спектру поражаемых клеток различают возбудителей МЭЧ (поражают моноциты периферической крови) и ГАЧ (поражают гранулоциты, в основном нейтрофилы). Анаплазмы – грамтрицательные коккобациллярные бактерии небольшого размера (в длину от 0,5 до 1,5 микрон). Морфологически анаплазмы представляют плеоморфные кокковидные или овоидной формы бактерии, 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. 5, 6. Электроннограммы В.Л. Попова). Вакуоли содержат

чаще небольшое количество анаплазм, количество содержащих их эндосом может достигать нескольких сотен на клетку.

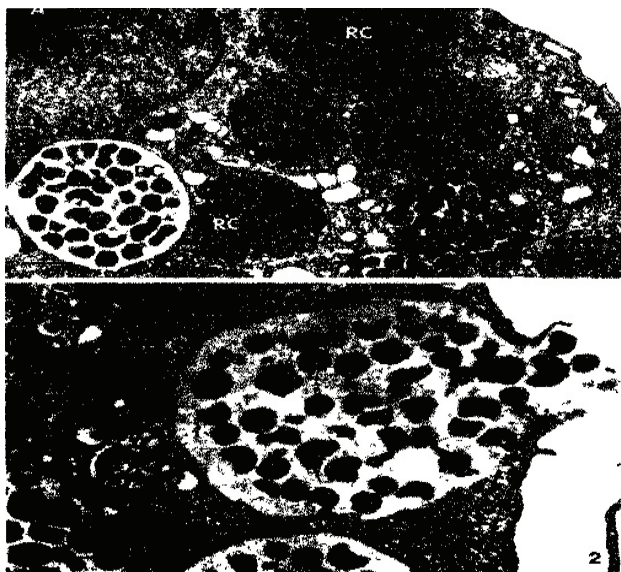


Рис. 5. *E. canis* в культуре клеток DH82. А – морулы содержат ретикулярные клетки (RC), плотные клетки (DC). В – выход DC из морулы

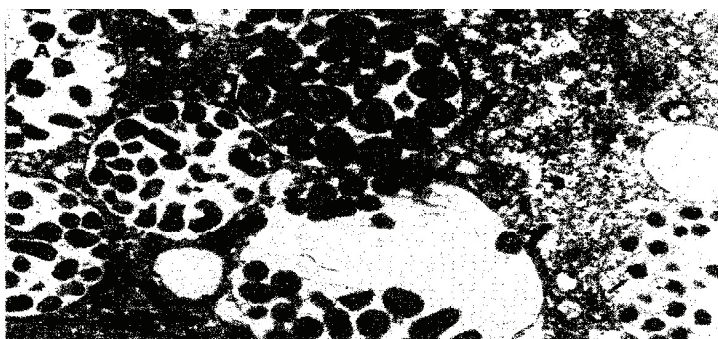


Рис. 6. *E. chaffeensis* в культуре клеток Vero, выявляются RC и DC в морулах

Изучение ультраструктуры анаплазм показало их схожесть с риккетсиями и ориенциями. Наружная мембрана отстает от цитоплазматической мембраны и имеет волнообразный вид, внутренняя мембрана гладкая. Четко выделяются две различные морфологические формы анаплазм (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) анаплазм или инфицированных вакуолей из клетки хозяина. Другие представители *Anaplasmataceae* имеют сходную морфологию.

Лабораторное поддержание представителей семейства связано с культивированием на специальных линиях клеток – макрофагоподобные клетки гистиоцитомы собак (DH82) и лейкемии человека (линия HL60), в некоторых случаях – эпителиоидноподобные клетки (линии эндотелиальных клеток человека, клетки Vero, HeLa). Накопление анаплазм в них происходит медленно и незначительно, поэтому используют 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, коксиеллами 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*.

Использование техники вестерн-иммуоблота позволило 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, иммунодоминантные белки 120, 29, 28 и 22КД, 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 эрлий к клеткам хозяина.

Представители рода *Ehrlichia* и *Anaplasma marginale* имеют главный поверхностный антигенный комплекс от 24 до 31 КД, *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 16SгДНК составляет 83–84 %. Максимальное сходство между родами семейства *Anaplasmataceae* составляет от 87,1 до 94,9 %. Геномный размер штаммов *Anaplasma marginale* отличается и составляет 1200–1280 kbp, *Neorickettsia* (*N. risticii*, *N. sennetsu*) – от 860 до 880, *E. chaffeensis* – 1160 kbp. Содержание Г+Ц составляет в ДНК *Anaplasma marginale* 56 мол. %.

Эпидемиология

До недавнего времени анаплазмы были известны как возбудители заболеваний животных, проблема анаплазмозов интересовала только ветеринарных работников. Ситуация стала меняться, когда в США был описан первый случай моноцитарного эрлихиоза человека – МЭЧ в 1987 г. Гранулоцитарный

анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991 г., его этиология уточнена в 1994 г.

Особенности моноцитарного эрлихиоза человека. Первый случай МЭЧ (и первый случай анаплазмоза человека вне Японии) был выявлен гематологом Маэда (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.

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. Не исключено, что отмечаемый рядом американских авторов рост заболеваемости ПЛСГ в ряде штатов США в 70–80-е годы в какой-то мере был обусловлен регистрацией больных МЭЧ под диагнозом ПЛСГ в связи со схожестью клинической картины и отсутствием до недавнего времени лабораторной диагностики МЭЧ. В Оклахоме, штате с наибольшей заболеваемостью ПЛСГ, серологически доказано такое же широкое распространение МЭЧ. Активное выявление и серологическое обследование лихорадящих госпитализированных больных в юго-восточной части штата Джорджия показали шестикратное превышение заболеваний МЭЧ над ПЛСГ.

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* – возбудитель 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. Оказалось, что он очень близок, но не идентичен (гомология 98,77 %) изолятам от собак. В результате проведенных исследований возбудитель МЭЧ был номинирован в качестве нового вида *Ehrlichia chaffeensis*. Затем был описан еще один возбудитель эрлихиоза собак – *E. ewingii*.

Большинство случаев МЭЧ выявляют у больных с тяжелыми формами клинических проявлений и формами средней тяжести. У части больных наблюдают угрожающие жизни формы заболевания, близкие по клиническому проявлению 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., позволяет определить основные клинико-лабораторные особенности этой инфекции. Средняя длительность заболевания составила 23 дня. Жалобы и симптомы этой системной инфекции не носят специфического характера и не позволяют диагностировать эту инфекцию чисто клинически. Лихорадка выявлена у 97 % больных, головные боли – в 81 % случаев, мышечные боли – в 68 %, анорексия – в 66 %, тошнота – в 48 %, рвота – в 37 %, сыпь (макуло-папулезная или петехиальная) – в 6 % в начале заболевания, в 25 % – в течение первой недели и в 36 % в целом, фарингит и кашель – в 26 %, лимфаденопатия и диарея – в 25 %, боли в животе – в 22 %.

Наиболее тяжелые осложнения включали дыхательную и почечную недостаточность, гипотензию, коагулопатию, геморрагические проявления, неврологические нарушения. Среди

обследованных рентгенографически больных МЭЧ почти у половины выявлены инфильтраты в легких.

Использование клинико-лабораторных тестов позволило выявить лейкопению (60 %), тромбоцитопению (68 %), анемию, повышение печеночных трансаминаз (86 %). Количество белых кровяных телец в типичных случаях уменьшалось с третьего дня заболевания с наибольшим снижением количества лимфоцитов и в меньшей степени – нейтрофилов.

Тяжелые печеночные нарушения выявлены лишь в отдельных случаях. Нарушения центральной нервной системы документированы в виде светобоязни, ступора, галлюцинаций, судорог, коматозного состояния. Отмечали плеоцитоз чаще с преобладанием лимфоцитов (хотя в 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. Отмечена периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, часть из клеток содержали 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. Выявлены и миокардиальные нарушения у больных МЭЧ. 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, носит транзиторный характер, появляется позже и редко носит петехиальный характер.

По результатам наблюдений за больными в Пермской области 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. chaffensis*, 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 составила в среднем 13 дней (1–29). 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 (40,6 %) пациентов интенсивные головные боли сопровождались тошнотой и рвотой. У 27 (39,1 %) больных в разгар заболевания выявляли менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), у 21 (30,4 %) изменения в спинномозговой жидкости отсутствовали.

Поражение кожных покровов наблюдалось в виде обильной пятнисто-папулезной сыпи с локализацией на коже туловища, голенях и бедрах 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 %) выявлены гиперемия лица, инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия слизистых оболочек ротоглотки. Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, заложенность носа, сухой продуктивный кашель) отмечена в 42,0 %.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (53,6 %) проявлялись миалгиями (чаще в икроножных мышцах – 20,2 %), артралгиями в крупных суставах (34,8 %) и болями в мышцах спины (10,1 %).

Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс выявлено примерно у половины больных. Пациенты жаловались на боли в сердце, сердцебиение, кратковременное повышение артериального давления. У 34,8 % больных отмечены относительная брадикардия, приглушение сердечных тонов – в 26,1 %. Электрокардиографические изменения зарегистрированы в 27,5 % и включали нарушения проводимости миокарда и процессов реполяризации в переднеперегородочной области, диффузные изменения в миокарде левого желудочка – от незначительных до выраженных. Эти изменения были непродолжительными и исчезали к моменту выписки.

Изменения печени выявлены у 63,8 % больных. Наблюдали ее небольшое увеличение и умеренное повышение активности АЛТ. Поражение нервной системы у 39,1 % проявлялось развитием общемозговой симптоматики.

В разгар заболевания выявляли лейкопению (69,6 %), палочкоядерный сдвиг (62,3 %), увеличение СОЭ (63,8 %), относительная и абсолютная лимфоцитопения (56,5 %), тромбоцитопения (52,2 %), абсолютная моноцитопения (24,6 %).

Для лечения оказался эффективным доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 10–21-го дня. У реконвалесцентов в 75,7 % случаев выявляли остаточные явления в виде астенического синдрома, реже – увеличения печени, изменений в гемограмме, повышения артериального давления, проходящие в течение нескольких месяцев.

Эколого-эпидемиологические закономерности МЭЧ изучены не в полном объеме, что определяется недостаточным уровнем лабораторной диагностики и небольшим количеством лабораторий, ее осуществляющих. Наиболее изучено распространение МЭЧ в США, где эта инфекция выявлена в большинстве штатов, включая Аляску и Гавайские острова, наибольший уровень отмечен в юго-западных и центрально-южных штатах, особенно в штате Арканзас (Childs et al., 1999). *E. chaffeensis* изолирована или идентифицирована в ПЦР от пациентов с МЭЧ, оленей, собак и клещей в США. Серологически верифицированные случаи МЭЧ были выявлены в 47 штатах США, Мексике, Западной Европе, Израиле и Африке. Антитела

к *Ehrlichia chaffeensis* выявлены у людей в Юго-Восточной Азии, Африке и России. Существование и распространение возбудителя МЭЧ, равно как и эпидемиологические особенности, связаны с существованием 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, основными прокормителями взрослых особей (имаго) являются белохвостые олени и собаки. Эти виды теплокровных хозяев в экспериментальных условиях высокочувствительны 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 (Ewing et al., 1995).

Анаплазмы попадают в организм человека со слюной инфицированного клеща. Инкубационный период составляет чаще от 8 до 15 дней. Активизация клещей в теплый период времени определяет сезонность случаев инфекции (апрель – сентябрь с пиком в мае – июне). Отмечают связь случаев с проживанием в сельской местности, наличие в анамнезе контакта с клещами за одну – три недели до заболевания. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляем 4/1, средний возраст – 44–51 год. Наибольшее число случаев МЭЧ выявляют в зонах распространения основного переносчика – *Amblyomma americanum*.

Единичные случаи МЭЧ выявлены серологически в 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 позволяет окончательно оценить их достоверность. Вместе с тем, вызываемый *E. canis* моноцитарный эрли-

хиоз диагностирован среди собак в различных странах Европы – Франции, Испании, Португалии, Италии и Германии.

Не до конца понятно значение в патологии человека выявленного в очагах гранулоцитарного анаплазмоза и недавно описанного под названием Schottivariant нового вида микроорганизмов семейства *Anaplasmataceae*, наиболее генетически близкого с *E. (Cowdria) ruminantium*. Этот генотип (вид) анаплазм – «Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*» выявлен в ряде стран Европы в клещах *I. ricinus* и преобладает над *A. phagocytophilum*.

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 г. Перми после присасывания клещей [51]. 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 полевых в Японии и не был известен как патоген человека. Эти эрлихии 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 (Григорян Е.В. и др., 2000).

E. muris выявлена в таежных клещах на северо-западе России. 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*. ДНК *E. muris* была выявлена у 10 из 317 (3,1 %) исследованных клещей *I. persulcatus*. *E. muris* была выявлена 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 в Европе и в Японии также в иксодовых клещах *Haemaphysalis flava*, *I. ricinus*, *I. granulatus*.

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 эрлихий и их видовой принадлежности, но и выделение *E. muris* от больных МЭЧ (т. е. подтверждение их этиологической роли) и иксодовых клещей.

Анаплазмы кандидата в новый вид «*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*» первоначально обнаружены в клещах *Ixodesovatus* и в грызунах в Японии и образуют отдельный филогенетический кластер в семействе *Anaplasmataceae*. 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*» [52]. В России «*Schotti variant*» эрлихий выявлен впервые в клещах *I. persulcatus* на территории Омской области. Патогенность этой анаплазмы для человека окончательно не установлена.

Особенности гранулоцитарного анаплазмоза человека.

Хотя *Anaplasma phagocytophilum* была известна как патоген животных еще с 1932 г., вызываемый этим микроорганизмом гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) не был известен по 1990 г. Он был впервые выявлен в 1991 г. в штате Миннесота Д. Бэккеном (Bakken J.S.) как клинический синдром потенциально летального заболевания с лихорадкой у пациента с цитоплазматическими включениями в нейтрофилах. Бэккен предположил эрлихиозную этиологию заболевания. Культуру эрлихий выделить не удалось, результаты серологического обследования на *E. chaffeensis*, *E. canis*, *E. sennetsu* и *E. risticii* были отрицательными.

Амплификация в ПЦР и последующее секвенирование гена 16SrRNA выявили наиболее тесные связи инфекционного агента с *A. 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, и в наименьшей степени отмечено родство с *E. sennetsu*. Выявление еще 12 аналогичных случаев заболеваний с наличием морул в нейтрофилах и подтвержденных в ПЦР со специфическими праймерами свидетельствовало о существовании отдельного эрлихиоза (анаплазмоза) человека с пре-

имущественным поражением гранулоцитов, аналогичного гранулоцитарным анаплазмам животных.

К 1997 г. было выявлено более 450 случаев ГАЧ в США, а также в Европе. В США инфекция распространена преимущественно на северо-востоке, среднем Западе, в Северной Калифорнии. В Европе ГАЧ выявлена преимущественно на северо-западе и в Восточной Европе, одновременно с распространением соответствующих инфекций у жвачных животных, собак и лошадей. Первые случаи ГАЧ в Европе выявлены в Словении. Случаи ГАЧ в Европе относительно редки, хотя специфические антитела в европейских странах у людей распространены достаточно широко. Основным вектором возбудителя ГАЧ считают клещей группы *Ixodes ricinus* – *I. persulcatus*. *Anaplasma marginale* была выявлена в клещах *Boophilus microplus* с крупного рогатого скота в Тибете, гранулоцитарные анаплазмы были идентифицированы с помощью ПЦР и секвенирования в северо-восточных районах Китая, эндемичных по иксодовым клещевым боррелиозам, в клещах *Ixodes persulcatus*.

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 тысяч населения, активное выявление больных в очагах в Коннектикута и северо-западного Винконсина увеличило эти показатели до 51–58 на 100 тысяч населения. Реальная интенсивность контактов с возбудителем значительно выше, чем заболеваемость, поскольку частота серопозитивных результатов к возбудителю ГАЧ в северо-западном Винконсине 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 заболевания. Средний возраст больных больше, чем при других клещевых инфекциях, и составляет от 44 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет три к одному. Наибольшему риску подвергаются жители сельских районов, а также люди, содержащие собак. Большинство случаев в США и

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 *A. phagocytophilum*, 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 мышках (*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 sp.* 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 sp.* 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, что может быть связано с гетерогенностью генетических и биологических свойств анаплазм. В клещах *Ixodes scapularis* выявлены генетические варианты *Anaplasma phagocytophilum*, вызывающие и не вызывающие заболевания человека, отличающиеся по патогенности для мышей.

В соответствии с рабочей гипотезой патогенеза нейтрофилы приобретают инфекционный агент в месте присасывания клеща или после диссеминации в костный мозг или другие тка-

ни. 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 выявляют небольшие агрегаты лимфоцитов и макрофагов, включающие апоптотические и гемофагоцитические клетки и другие проявления активации мононуклеарных фагоцитов.

Клиническая картина ГАЧ менее специфична, чем МЭЧ. Обычные проявления ГАЧ – лихорадка неясной этиологии, у больных также отмечают головные и мышечные боли, недомогание – комплекс, который напоминает синдром острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Другие проявления наблюдают менее чем у половины больных – тошнота, рвота, боли в брюшной области, анорексия, диарея, боли в суставах, кашель. Сыпь выявляют не более чем у 10 % больных ГАЧ.

Лабораторными методами чаще выявляют тромбоцитопению (92 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (91 %) и сывороточного креатинина (70 %), достаточно часто – анемию, лейко- и лимфопению.

Тяжесть и формы клинического проявления в различных частях нозоареала 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, такие как демиелинизирующие полиневриты. Менингиты и менингоэнцефалиты встречаются значительно реже, чем при МЭЧ.

У больных ГАЧ лихорадка и другие клинические проявления быстро проходят при лечении тетрациклинами, в нелеченных случаях длительность заболевания может составлять до двух месяцев. Для ГАЧ не характерны рецидивы и персистентная инфекция. Более тяжелое клиническое течение связано с пожилым возрастом, диабетом, коллагенозами, иммуносу-

прессивной терапией, несвоевременной диагностикой или отсутствием лечения. Летальные исходы составляют от 0,5 % до 1,0 %, большинство смертельных исходов является результатом оппортунистических инфекций и инвазий, включающих диссеминированный кандидоз, легочной аспергиллез, некротизирующий герпетический фарингит, криптококкоз.

Поскольку ГАЧ – потенциально серьезная или даже летальная инфекция, ранняя диагностика и лечение имеют жизненные показания. Эмпирическая антибиотикотерапия до лабораторного подтверждения возможна, если нет возможностей экспресс-диагностики. Больные из эндемичных по ГАЧ территорий с проявлениями неясной лихорадки, недомогания, наползания или присасывания клещей, с тромбоцитопенией и (или) лейкопенией, повышенным уровнем сывороточных аланин- и аспартат-трансаминаз должны быть заподозрены на эту инфекцию. Тонкие мазки периферической крови должны быть исследованы 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 больных из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *A. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такими возможностями обладают немногие лаборатории, а получение результатов может затягиваться на несколько недель.

Результаты изучения в ГАЧ в России. Эрлихии геногруппы ГАЧ были первоначально выявлены в клещах *Ixodes persulcatus* в Балтийском регионе России и граничащих с российским Дальним Востоком северо-восточных районах Китая, в дальнейшем – на Дальнем Востоке России – в Приморском и Хабаровском краях. К настоящему времени гранулоцитарные анаплазмы выявлены также в Новосибирской области и Алтайском крае. Случаи гранулоцитарного анаплазмоза у людей были выявлены ретроспективно в Алтайском крае в 1999 г. и в Новосибирской области в 2002 г. На территории Алтайского

края на фоне роста заболеваемости клещевым риккетсиозом (КР) часть случаев серонегативного КР была верифицирована с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) как гранулоцитарный анаплазмоз. Случаи ГАЧ в Новосибирской области протекали более тяжело, часто на фоне описторхоза. Гранулоцитарные эрлихии были недавно выявлены также в таежных клещах на территории Пермской области, где ранее в этом виде переносчиков была выявлена *E. muris*. 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 выявляются реже.

Патогенез, лабораторная диагностика и профилактика

Патогенез. У представителей семейства выявлены поверхностные белки, выполняющие функции адгезинов. Они взаимодействуют с лектин-содержащими CD15 – ассоциированными (для возбудителя ГАЧ) – рецепторами клеток хозяина. Доказано наличие факторов, препятствующих фагосомолизосомальному слиянию и обеспечивающих возможность внутрифагосомного цикла развития. *Anaplasma phagocytophilum* обладает механизмом задержки спонтанного апоптоза нейтрофилов, что способствует их размножению.

Патогенез ГАЧ и МЭЧ в начальной стадии 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 развивается 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 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-интерфероны необходимы для элиминации возбудителя и тесно ассоциированы с гистопатологическими проявлениями. Часто выявляют 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.

Лечение – как при МЭЧ: антибиотики тетрациклинового ряда: доксациклин по 0,1 два раза в день весь лихорадочный период и два дня нормальной температуры.

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. У больных из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *A. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такими возможностями обладают немногие лаборатории, а получение результатов в этом случае может затягиваться на несколько недель.

Серологическая диагностика в настоящее время – наиболее распространенный подход для подтверждения диагноза ГАЧ и МЭЧ. Методы включают реакцию 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 первой (25 % больных) – второй (75 %) неделях заболевания.

Однако определенные проблемы могут быть при диагностике больных с другими эрлихозами (прежде всего – дифференциация ГАЧ/МЭЧ), у больных с аутоиммунными заболеваниями, у больных с активной инфекцией вирусом Эпштейн-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 Ravun, 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). Для исследования используют парные сыворотки, взятые в динамике инфекционного процесса. Для выявления ДНК возбудителя в иксодовых клещах и пробах крови от больных используют 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.

4. ПРОТОЗООЗНЫЕ ИНВАЗИИ

4.1. 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* (рода *Theileria* и *Cytauxzoon*).

Впервые эти микроорганизмы и связанное с ними заболевание крупного рогатого скота в Румынии описано в конце XIX века. Бабезии вызывают тяжелые заболевания (бабезиозы) у различных видов диких и домашних животных – 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.

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. В 1968 г. *Babesia divergens* была идентифицирована как возбудитель бабезиоза в Европе, с конца шестидесятых годов заболевания с возбудителем *B. microti* выявлены в США. В дальнейшем бабезиозы человека были выявлены в Азии, Африке, Южной Америке. 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*.

Наибольшая часть случаев бабезиозов человека у людей связана с *B. microti* и выявлена в США. Бабезии *B. microti* – комплекса выявлены 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. Характерно образование 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 (1,0–2,5 мкм) и крупные (2,5–5,0 мкм). Эти морфологические различия соответствуют филогенетическим характеристикам. В одном эритроците одновременно могут находиться до 3–4, а иногда и более особей паразитов. Располагаются они на периферии эритроцитов. Зараженность эритроцитов может достигать 40 и более процентов, 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 клинообразного 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. Булаво-видные стадии заполняют гипертрофированные клетки слюнных желез, формируя многоядерные споробласты.

Эпидемиология. Переносчиками бабезий служат клещи почти всех родов сем. Ixodidae (н/сем. Ixodoidea, отр. 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 ограниченных трансфазовой и трансовариальной передачи бабезий в этих клещах.

B. divergens известен как патоген домашнего скота. Широко распространен в Европе: от Скандинавии до Средиземноморья, повсеместно в пределах ареала основного переносчика – клещей *I. ricinus*. Зараженность клещей составляет в среднем 0,9–3 %. Позвоночными хозяевами этого вида бабезий являются крупный рогатый скот и дикие копытные – козуля (*Capreolus capreolus*), лань (*Cervus dama*), благородный олень (*C. elaphus*), северный олень (*Rangifer tarandus*). У этих животных паразитируя без явных клинических признаков может продолжаться в течение нескольких лет и являться источником заражения клещей.

B. microti – патоген мелких млекопитающих, главным образом, грызунов. Широко распространена в северном полушарии: в Северной Америке, во многих странах Европы, в Японии, Корее, 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* [53].

В России *B. microti* впервые выявлена у рыжих полевок на территории Предуралья в ареале таежного клеща *I. persulcatus*.

У таежных клещей *B. microti* выявлена также в окрестностях Санкт-Петербурга и в Китае [54]. *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* [55].

Сложный цикл развития бабезий проходит частично в позвоночных, частично – в клещах-переносчиках. Инвазионными стадиями бабезий являются мелкие одноядерные 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. В организме позвоночного хозяина бабезии паразитируют в эритроцитах, где размножаются бинарным делением или почкованием. Быстро размножающиеся паразиты покидают эритроциты, которые при этом разрушаются и проникают в новые эритроциты. Бабезии вызывают анемию, тромбоцитопению, спленомегалию в результате прямого повреждения и разрушения (гемолиз) и снижения осмотической резистентности инфицированных эритроцитов. В основе патогенного действия бабезий на организм – механическое разрушение эритроцитов (гемолитическая анемия), токсическое воздействие бабезий и продуктов их жизнедеятельности, аллергия организма ауто- (эритроцитарными) – и экзогенными (паразитарными) антигенами.

Бабезиозом болеют, главным образом, лица с пониженным иммунным статусом (пожилые, спленэктомированные, перенесшие тяжелые заболевания). Характерна манифестация бабезиоза у ВИЧ-инфицированных.

Клиника. Бабезиоз официально не регистрируется на территории СНГ в силу малой изученности этого зооноза у людей. В ветеринарной практике описаны сезонные и межсезонные заболевания животных с острым, хроническим и бессимптомным течением. По литературным данным различают острую и хроническую формы бабезиоза.

Острая форма характеризуется высокой лихорадкой с острым подъемом температуры и сопровождается симптомами выраженной интоксикации, артралгией, миалгией и диспепсическим синдромом (тошнота, рвота) и диареей. Температурная кривая постоянного или перемежающегося типа с критическим снижением до нормы, длительность лихорадки от 8 дней до 4 недель. Интоксикационный синдром проявляется резкой слабостью, сильной головной болью, протрацией, оглушенностью. На пике интоксикации возможны дезориентация, бред, галлюцинации и развитие инфекционно-токсического шока при выраженной паразитемии. На фоне нарастающей интоксикации развивается прогрессирующая анемия с гемолитической желтухой вследствие разрушения эритроцитов. Лизис эритроцитов обусловлен не только воздействием паразитов (мерозоитов), но и антиэритроцитарных антител. Нарастающая анемия способствует гипоксии ткани различных органов и, в первую очередь, центральной нервной системы и приводит к нарушениям микроциркуляции головного мозга, почек и других органов. Кроме того, в почечных капиллярах оседают остатки эритроцитов и гемоглобин, развивается гематурия и острая почечная недостаточность (ОПН).

Хроническая форма. Для этой формы характерны прогрессирующая анемия, развитие желтухи гемолитической, гепатоспленомегалия, нарастает печеночная недостаточность с повышением уровня трансаминаз, билирубина и снижением белков. Вследствие истощения возникают отеки, асцит. Больные испытывают хроническую усталость, депрессию, ослабление памяти, сердечно-сосудистую недостаточность. У больных на фоне

бледности кожи с желтушным оттенком характерны рецидивирующие дерматиты, воспалительная полирадикулоневропатия с демиелизацией нервных волокон (синдром Гайсена-Бирра).

Дифференциальный диагноз проводят с малярией, вирусными гепатитами, лептоспирозами, клещевыми риккетсиозами, клещевыми боррелиозами, арбовирусными инфекциями, сепсисом, заболеваниями крови, ВИЧ-инфекцией.

Лечение. При среднетяжелом течении назначают в комбинации хинин сульфат 650 мг и клиндамицин 600 мг три раза в сутки внутрь в течение 7 дней. При тяжелом течении назначают:

– пентамидин изотионат (в/в или в/м) из расчета 3 мг/кг один раз в сутки в течение 4–7 дней.

– комбинация азитромицина (500–1000 мг/сутки внутрь) и хинина 650 мг или атоваквон 750 мг два раза в сутки.

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 две-четыре недели 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. Об утверждении стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации: приказ МЗ Республики Казахстан № 623 от 15.12.2006 г.
2. Львов Д.К. Медицинская вирусология / под ред. Д.К. Львова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 656 с.
3. Dupuis A.P., Peters R.J., Prusinski M.A. Falco R. C., Ostfeld R. S. and Kramer L.D. Isolation of deer tick virus (Powassan virus, lineage 2) from *Ixodes scapularis* and detection of antibody in vertebrate hosts sampled in the Hudson Valley, New York state // *Parasites and Vectors*. – 2013. – 6, 185.
4. Holbrook M.R. Kyasanur forest disease // *Antiviral Res.* – 2012. – Dec. – 96 (3), p. 353–362.
5. Локтев В.К. Флавивирусы как новые вирусные патогены // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 2007. – С. 14–34.
6. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология и лабораторная диагностика). – М., 2007. – 304 с.
7. Санникова И.В. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения: автореф. дис... докт. мед. наук. – М., 2009. – 47 с.
8. Санникова И.В. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае: особенности течения тяжелых форм и предикторы летальности / И.В. Санникова, В.Д. Пасечников, В.В. Малеев и др. // *Инфекцион. болезни*, 2007. – № 4. – С. 25–28.
9. Протокол исследования системы эпидемиологического надзора и профилактического лечения Конго-Крымской геморрагической лихорадки: приложение 1 к приказу председателя Комитета государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ Респ. Казахстан от 28.03.2013 г. № 84.
10. WHO Model Formulary 2008/ Editors, Maria Kouimtzi, Suzanne R.Hill, p. 176–178.
11. Каримов С.К., Дерновой А.Г., Дурумбетов Е.Е. Арбовирусы и арбовирусные заболевания Республики Казахстан. – Алматы, 2001. – 162 с.
12. Шашина Н.И., Германт О.М. Современные средства и методы неспецифической профилактики инфекций, возбудителей которых переносят иксодовые клещи // *Пест-менеджмент*. – 2009. – 1–2. – С. 36–41.
13. Huber B., Escudero R., Busse H.J., Seibold E., Scholz H.C., Anda P., Kampf P. and Spletstoesser W.D.: Description of *Francisella hispansiensis* 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. – 60, p. 1887–1896.
14. Sjödin A., Svensson K., Öhrman C., Ahlinder J., Lindgren P. Duodu S., Johansson A., Colquhoun D.J., Larsson P., Forsman M. Gemone characterization of the genus *Francisella* reveals insight into similar evolutionary paths in pathogens of mammals and fish // *BMC genomics*. – 2012. – 13, p. 268–281.

15. Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В. Новые данные о генотипировании возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в Азиатской части России и Казахстане // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2, № 4. – С. 99–101.
16. Рудакова С.А., Матушенко А.А., Якименко В.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В. Изучение возможной трансвариальной и трансфазовой передачи боррелий клещами *Dermacentor reticulatus* (Ixodidae) // Паразитология. – 2005. – Т. 39, № 5. – С. 427–432.
17. Коренберг Э.И., Ананьина Ю.В., Горелова Н.Б., Савельева О.В., Ковалевский Ю.В., Петров Е.М. Южнотаежные сочетанные природные очаги спирохетозов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2011. – № 5. – С. 27–30.
18. Нефедова В. В. Генетические варианты *Borrelia garinii* – широко распространенного евразийского возбудителя заболеваний группы иксодовых клещевых боррелиозов / В.В. Нефедова, Э.И. Коренберг, Н.Б. Горелова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2010. – № 3. – С. 7–12.
19. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyashnikova N.M., Makhneva N.A., Toporkova M.G., Maleev V.V., Fish D. and Krause P.J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17, p. 1816–1823.
20. 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.
21. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 38–44.
22. Brenner D.J., O'Connor S.P., Winkler H.H. and 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. – 43, p. 777–786.
23. 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. – 45, p. 1–8.
24. Рудаков Н.В. Очаги лихорадки Ку в условиях антропоического воздействия // Природноочаговые инфекции человека: респ. сб. науч. работ. – Омск, 1990. – С. 84–90.
25. Рудаков Н.В., Фетисова Н.Ф., Сыскова Т.Г. Коксипеллез в Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 1994. – № 2. – С. 10–12.
26. Балашов Ю.С., Дайтер А.Б. Кровососущие членистоногие и риккетсии. – Л.: Наука, Ленингр. отд.-е, 1973. – 250 с.
27. Красиков А.П., Рудаков Н.В. Риккетсиозы, коксипеллез и анаплазмозы человека и животных. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2013. – 280 с.
28. Рудаков Н.В., Шайман М.С., Коломиец Р.А. Выявление Ку-риккетсиоза в птицеводческих хозяйствах Западной Сибири // Природно-очаговые инфекции и инвазии: респ. сб. науч. работ. – Омск, 1984. – С. 141–145.

29. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: руководство для врачей. – М. – СПб., 2002. – 475 с.
30. Профилактика коксиеллеза (лихорадка Ку): санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2811-10 / разраб. Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Н.Д. Пакскина, Н.В. Рудаков, А.Л. Гинцбург, И.В. Тарасевич, А.Н. Пантюхина, Н.Ф. Соколова, М.Г. Шандала, М.Н. Костина, Н.К. Токаревич, О.А. Фрейлихман; Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2011. – 27 с.
31. Raoult D., Fournier P.-E., Ereemeeva M., Graves S., Kelly P.J., Otteo J.A., Sekeyová Z., Tamura A., Tarasevich I., Zhang L. Naming of Rickettsiae and rickettsial diseases // *Ann. N.Y. Acad.Sci.* – 2005. – 1063, p. 1–12.
32. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Рудакова С.А., Коломенский А.П. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейроинфекцию в северных районах Омской области // *Сибирский медицинский журнал.* – 2009. – № 8. – С. 48–53.
33. Пеньевская Н.А., Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Коломенский А.П. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в северных районах Омской области // *Пермский медицинский журнал.* – 2009. – Т. 26, № 5. – С. 32–39.
34. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Оберт А.С., Рудакова С.А. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2010. – № 1 (50). – С. 17–22.
35. Рудаков Н.В. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России / Н.В. Рудаков, С.Н. Шпынов, И.Е. Самойленко, А.С. Оберт. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – 232 с.
36. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири / Н.В. Рудаков, С.Н. Шпынов, И.Е. Самойленко, В.К. Ястребов, А.С. Оберт, Н.Ю. Курепина. – Омск: Издательский центр «Омский научный вестник», 2012. – 288 с.
37. Mediannikov O., Sidelnikov Y., Ivanov E. etc. Acute tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far // *East. Emerg Infect Dis.* – 2004. – 10 (5), p. 810–817.
38. Takada N., Fujita H., Kawabata H., Ando S., Sakata A., Takano A. and Chaithong U. Spotted fever group rickettsia sp. closely related to *R. japonica*, Thailand // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – V. 15 (4), p. 610–611.
39. *Rickettsia helvetica* in *Dermacentor reticulatus* ticks / M. Dobec [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – V. 15 (1), p. 98–100.
40. Chmielewski T., Podsiadly E., Tylewska-Wierzbanska S. *Rickettsia* spp. In ticks, Poland // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – V. 15, № 3, p. 486–488.
41. 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 научный вестник.* – 2006. – № 1 (35). – С. 101–103.
42. Шпынов С.Н., Parola P., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Танкибаев М.А., Тарасевич И.В., Raoult D., Ковалев Н.Г., Чубирко М.И., Гаврилов А.П. Генотипирование риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, выявленных в России и

Казахстане // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – М., 2003. – № 3. – С. 20–24.

43. Parola P., Rovey C., Rolain J.M., Brouqui P., Davoust B., Raoult D. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – V. 15, № 7, p. 1105–1108.

44. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I., Drancourt M., Roux V., Rydkina E., Davoust B., Tarasevich I., Brouqui Ph., Fournier P.-E. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2008. – № 58, p. 1635–1639.

45. Garcia-Garcia J.C., Portillo A., Núñez M.J., Santibáñez S., Castro B., Oteo J.A. A patient from Argentina infected with *Rickettsia massiliae*. Am. J. Trop. Hyg. – 2010. – V. 82 (4), p. 691–692.

46. Duh D., Punda-Polic V., Avsic-Zupanc T., Bouyer D., Walker D.H., Popov V.L., Jelovsek M., Gracner M., Trilar T., Bradaric N., Kurtti T.J., Strus J. *Rickettsia hoogstraalii* sp. nov., isolated from hard- and soft-bodied ticks // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2010. – № 60, p. 977–984.

47. Cragum W.C., Bartlett B.L., Ellis M.W., Hoover A.Z., Tyring S.K., Mendoza N. The expanding spectrum of eschar-associated rickettsioses in the United States. Arch. Dermatol. – 2010. – V. 146(6), p. 641–648.

48. Pacheco R.C., Moraes-Filho J., Marcili A., Richtzenhain L.J., Szabo M.P., Catroxo M.H., Bouyer D.H., Labruna M.B. *Rickettsia monteiroi* sp. nov., Infecting the Tick *Amblyomma incisum* in Brazil // Appl. Envir. Microbiol. – 2011. – V. 77. – 15, p. 5207–5211.

49. Anstead C.A., Chilton N.B. Detection of a novel Rickettsia (Alphaproteobacteria: Rickettsiales) in rotund ticks (*Ixodes kingi*) from Saskatchewan, Canada // Ticks. Tick-borne Dis. – 2013. – 4 (3), p. 202–206.

50. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Оберт А.С., Рудакова С.А. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 1 (50). – С. 17–22.

51. Ravyn M.D., Korenberg E.I., Oeding J.A., Kovalevskii Y.V., Johnson R.C. Monocytic Ehrlichia in *Ixodes persulcatus* ticks from Perm, Russia // Lancet. – 1999. – 353, p. 722–723.

52. Pan H., Liu S., Ma Y., Tong S., Sun Y. Ehrlichia-like organism gene found in small mammals in the suburban district of Guangzhou of China // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2009. – V. 990, p. 107–111.

53. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S. Babesiosis: recent insights into an ancient disease // Int. J. Parasitol. – 2008. – 38, p. 1219–1237.

54. Sun Y., Liu G., Yang L., Xu R., Cao W. Babesia microti-like rodent parasites isolated from *Ixodes persulcatus* (Acari: Ixodidae) in Heilongjiang Province, China // Vet. Parasitol. – 2008. – 156, p. 333–339.

55. Пар 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.

Тестовые задания для контроля уровня знаний

1. К флавивирусным инфекциям относят:
 - a) Крымская-Конго геморрагическую лихорадку,
 - b) клещевой энцефалит,
 - c) лихорадку Иссык-Куль,
 - d) лихорадку Тамды,
 - e) лихорадку долины Сырдарьи.

2. Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки относится к:
 - a) пикорнавирусам,
 - b) миксовирусам,
 - c) буньявирусам,
 - d) реовирусам,
 - e) флавивирусам.

3. К возбудителям риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки относят:
 - a) *R. sibirica*, *R. prowazekii*, *R. conorii*, *R. typhi*, *R. rickettsia*;
 - b) *R. sibirica*, *R. prowazekii*, *R. conorii*, *R. felis*, *Anaplasma phagocytophilum*;
 - c) *R. sibirica*, *Coxiella burnetii*, *R. conorii*, *R. slovaca*, *R. rickettsia*;
 - d) *R. sibirica*, *R. raoultii*, *R. conorii*, *R. typhi*, *R. rickettsia*;
 - e) *R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. conorii*, *R. helvetica*, *R. rickettsii*.

4. Гранулоцитарный анаплазмоз человека вызывается:
 - a) *Ehrlichia muris*,
 - b) *Anaplasma marginale*,
 - c) *Coxiella burnetii*,
 - d) *Anaplasma phagocytophilum*,
 - e) *Rickettsia australis*.

5. Возбудителями моноцитарного эрлихиоза человека являются:
 - a) *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia muris*;
 - b) *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia canis*;
 - c) *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ruminantium*;
 - d) *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*;
 - e) *Ehrlichia muris*, *Anaplasma phagocytophilum*.

6. Возбудитель ГАЧ поражает преимущественно:
 - a) гранулоциты, в основном нейтрофилы;
 - b) моноциты периферической крови;
 - c) эритроциты;

- d) гепатоциты;
- e) клетки костного мозга.

7. Возбудитель МЭЧ поражает преимущественно:

- a) гранулоциты, в основном нейтрофилы,
- b) моноциты периферической крови,
- c) эритроциты,
- d) гепатоциты,
- e) дендритные клетки.

8. Арбовирусы – это:

- a) вирусы различных таксономических групп, передающиеся позвоночным через кровососущих клещей;
- b) вирусы различных таксономических групп, передающиеся позвоночным (в том числе человеку) через кровососущих членистоногих;
- c) представители семейств тогавирусов, флавивирусов и буньявирусов;
- d) флавивирусы и тогавирусы;
- e) вирусы различных таксономических групп, передающиеся человеку через кровососущих комаров;

9. Назовите основные рода семейства буньявирусов:

- a) *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* и *Orbivirus*;
- b) *Rubivirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* и *Tospovirus*;
- c) *Rubivirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* и *Morbillivirus*;
- d) *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* и *Tospovirus*;
- e) *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Hepadnavirus*.

10. Основные возбудители иксодовых клещевых боррелиозов:

- a) *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*;
- b) *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii*;
- c) *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*;
- d) *B. spielmanii*, *B. miyamotoi*, *B. barbouri*;
- e) *B. recurrentis*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. anserinae*.

11. Бартонеллы поражают:

- a) лейкоциты и эритроциты;
- b) астроциты и гепатоциты;
- c) эритроциты, а также эндотелий желудочно-кишечного тракта;
- d) лейкоциты, эритроциты, тромбоциты;
- e) эритроциты, а также эндотелий сосудов, кожные покровы, костный мозг.

12. К клиническим проявлениям бартонеллезов относятся:

а) Средиземноморская лихорадка, лихорадка Оройя, болезнь кошачьих царапин, бациллярный ангиоматоз кожи, рецидивирующая лихорадка с бактеремией, эндокардит, гепатит, хроническая лимфоаденопатия;

б) лихорадка Ку, болезнь кошачьих царапин, бациллярный ангиоматоз кожи, рецидивирующая лихорадка с бактеремией, эндокардит, гепатит, хроническая лимфоаденопатия;

с) лихорадка Денге, болезнь кошачьих царапин, бациллярный ангиоматоз кожи;

д) траншейная лихорадка, болезнь Карриона, болезнь кошачьих царапин, бациллярный ангиоматоз кожи, рецидивирующая лихорадка с бактеремией, эндокардит, гепатит, хроническая лимфоаденопатия;

е) траншейная лихорадка, сыпной тиф, болезнь кошачьих царапин, бациллярный ангиоматоз кожи, рецидивирующая лихорадка с бактеремией.

13. Основные антигенные комплексы риккетсий:

а) липополисахаридный комплекс и два протективных поверхностных белка – гOmpA и гOmpB;

б) липополисахаридный комплекс, О- и Н- антигены;

с) протективный поверхностный белок гOmpA, фосфолипиды, гемолизин;

д) липополисахаридный комплекс, протективный поверхностный белок гOmpB, К-антиген;

е) флагеллин, порин, белок теплового шока.

14. Основные переносчики возбудителя астраханской пятнистой лихорадки:

а) иксодовые клещи *Rhipicephalus pumilio*;

б) иксодовые и гамазовые клещи;

с) иксодовые клещи рода *Ixodes*;

д) краснотелковые клещи;

е) клещи родов *Dermacentor* и *Rhipicephalus*.

15. Основные возбудители бабезиозов человека:

а) *Babesia bovis* и *Babesia canis*;

б) *Babesia microti*, *Babesia canis* и *Babesia divergens*;

с) *Babesia microti* и *Babesia divergens*;

д) представители рода *Babesia*;

е) представители родов *Babesia* и *Theileria*.

16. У мужчины 25 лет высокая фебрильная лихорадка, интенсивная головная боль, гиперемия лица и шеи, миалгии, явления менингизма.

В анамнезе – укус клеща. Вероятный случай клещевого энцефалита. Клиническая форма:

- a) полирадикулоневритическая,
- b) лихорадочная (гриппоподобная),
- c) менингеальная,
- d) менингоэнцефалитическая,
- e) менингоэнцефалополиомиелитическая.

17. Что относится к характерным последствиям клещевого энцефалита?

- a) слепота,
- b) атаксия,
- c) гидроцефалия,
- d) снижение слуха,
- e) атрофия мышц.

18. Какой препарат является наиболее эффективным в лечении клещевого энцефалита?

- a) антитоксическая сыворотка,
- b) интрон А,
- c) ацикловир,
- d) ганцикловир,
- e) иммуноглобулин.

19. Житель Алматинской области заболел остро с повышения температуры тела до 39 °С, слабости, головной боли, тошноты. За 5 дней до заболевания отмечал укус клеща. Менингеальные симптомы отрицательные. Выставлен диагноз: клещевой энцефалит. Форма заболевания у данного больного:

- a) лихорадочная,
- b) менингитная,
- c) менингоэнцефалитическая,
- d) полиомиелитическая,
- e) полирадикулоневритическая.

20. При клещевом энцефалите о раздражении клеток передних рогов шейного и верхнегрудного отдела спинного мозга свидетельствует:

- a) симптом Бабинского,
- b) симптом Кернига,
- c) свисающая на грудь голова,
- d) ригидность затылочных мышц,
- e) симптом Брудзинского.

21. Мужчина, 45 лет, житель Павлодарской области, заболел 30.05 с появлением головной боли, общей слабости, болей в мышцах, повышении

ем температуры тела до 39 °С. 03.06 появилась сыпь. При осмотре: на туловище и конечностях яркая, обильная, пятнисто-папулезная сыпь. Пальпируются увеличенные, чувствительные паховые лимфоузлы справа. На внутренней поверхности правого бедра имеется папула, покрытая корочкой. Эпид. анамнез: за неделю до заболевания снял клеща с правого бедра. Вероятный диагноз:

- a) эпидемический сыпной тиф,
- b) клещевой сыпной тиф,
- c) псевдотуберкулез,
- d) брюшной тиф,
- e) лихорадка Ку.

22. Основной клинический признак иксодового клещевого боррелиоза в раннем периоде:

- a) пятнисто-папулезная сыпь,
- b) лихорадка,
- c) кольцевидная эритема,
- d) гепато-лиенальный синдром,
- e) полиартрит.

23. У мужчины 25 лет с жалобами на чувство онемения, ощущение «ползания мурашек», мышечной слабости в левой руке, клинко-эпидемиологически выставлен диагноз: клещевой боррелиоз. У больного наблюдается поражение системы:

- a) кожной,
- b) сердечно-сосудистой,
- c) центральной нервной,
- d) периферической нервной,
- e) опорно-двигательной.

24. Предположительный случай ККГЛ ставится при остром тяжелом заболевании, сопровождающемся высокой лихорадкой и:

- a) геморрагиями,
- b) желтухой,
- c) рвотой,
- d) болями в животе,
- e) диареей.

25. У мужчины 35 лет высокая лихорадка, выраженная интоксикация, несколько раз носовое кровотечение, на коже петехии. В пользу вероятного случая ККГЛ свидетельствует:

- a) работа на покосе,
- b) купание в открытом водоеме,
- c) участие в земляных работах,

- d) стрижка овец,
- e) выезд в горы.

26. Мужчина 33 лет заболел 15 июля: остро, повысилась температура до 39-40 °С, головная боль, миалгия. При осмотре на коже обильная петехиальная сыпь, увеличена печень. Отмечает носовое кровотечение, рвоту кофейной гущей и черный стул. Предположительный диагноз:

- a) лептоспироз,
- b) геморрагическая лихорадка,
- c) менингококцемия,
- d) иерсиниоз,
- e) лихорадка Ку.

27. Мужчина 51 года, житель Алматинской области, заболел остро – с повышением температуры, общей интоксикации, на коже предплечья справа – болезненная язва (на этом месте отмечал присосавшегося клеща). При осмотре состояние средней тяжести, язва с гнойно-геморрагическим отделяемым, имеется лимфангит, справа подмышечный лимфаденит (плотноватый, умеренно болезненный). Диагноз:

- a) гнойная инфекция,
- b) сибирская язва,
- c) туляремия,
- d) листериоз,
- e) пастереллез.

28. У мужчины 37 лет отмечается высокая температура тела с ознобом, головной болью, общей слабостью. Лицо гиперемировано, в подмышечной области слева увеличен лимфоузел, большой, безболезненный, подвижный. Эпид. анамнез: работает в полевых условиях на заготовке сена. Диагноз:

- a) брюшной тиф,
- b) лимфогранулематоз,
- c) бруцеллез,
- d) чума,
- e) туляремия.

29. Женщина 45 лет, работает дояркой, поступила на 7-й день болезни. Состояние средней тяжести. Высоко лихорадит, температура сопровождается ознобами, потливостью, артралгиями и миалгиями. Отмечается гепатолиенальный синдром. Клинический диагноз подтвердит серологическая реакция:

- a) РСК с риккетсиями Провачека,
- b) РСК с риккетсиями Бернетта+,
- c) реакция Хеддлсона,

- d) РПГА с брюшнотифозными антигенами,
- e) реакция Видаля.

30. Мужчина 27 лет, болен 9-й день, заболел остро с озноба, повышения температуры тела до 39–40 °С, разбитости, слабости, сильной головной боли. Эпид. анамнез: часто употребляет некипяченое молоко. Объективно: состояние средней тяжести. Сыпи нет. Сознание ясное. Температура – 38 °С. Пульс – 60 уд. в 1 мин. В легких – жесткое дыхание, хрипов нет. Гепатоспленомегалия. Стул оформленный. Следует думать о заболевании:

- a) менингококковая инфекция,
- b) брюшной тиф,
- c) лихорадка Ку,
- d) сыпной тиф,
- e) грипп.

Эталонные ответы

1	b	16	b
2	c	17	e
3	e	18	e
4	d	19	a
5	a	20	c
6	a	21	b
7	b	22	c
8	b	23	d
9	d	24	a
10	c	25	d
11	e	26	b
12	d	27	c
13	a	28	e
14	a	29	b
15	c	30	c

Учебное издание

Авторы

Николай Викторович *Рудаков* – директор Омского НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор;

Раулия Айтмагамбетовна *Егембердиева* – профессор кафедры инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д-р мед. наук;

Амангуль Куандыковна *Дүйсенова* – заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д-р мед. наук, профессор;

Лиза Баешовна *Сейдулаева* – доцент кафедры инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, канд. мед. наук.

Autors

N.V. Rudakov – Director of Omsk Research Institute of natural focal infections Rospotrebnadzor, head of the department of microbiology, virology and immunology of the Omsk State Medical University, MD, professor;

R.A. Egemberdieva – Professor, Department of Infectious and Tropical Diseases of the Kazakh National Medical University, MD;

A.K. Duysenova – Head of Department of Infectious and Tropical Diseases of the Kazakh National Medical University, MD, professor;

L.B. Seydalieva – assistantprofessorof Department of Infectious and Tropical Diseases of the Kazakh National Medical University, candidate of medical sciences.

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Учебное пособие

Корректор Т.П. Сёмина
Компьютерная вёрстка М.Е. Герасимова

Подписано в печать 21.10.2016. Формат 60x84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 8,37. Уч.-изд. л. 10,14. Тираж 500. Заказ 97.

ООО «Издательский центр “Омский научный вестник”»
644080, г. Омск, просп. Мира, 7
Тел.: 8-905-921-98-22. E-mail: evga-18@mail.ru

Отпечатано в ООО «Полиграфический центр КАН»
644122, г. Омск, ул. Красный Путь, 30

