

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

Н. В. Рудаков

РИККЕТСИИ И РИККЕТСИОЗЫ

Руководство для врачей



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

УДК 616.993
ББК 55.1
Р 83

Рекомендуется к изданию ученым советом ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (протокол № 9 от 08.12. 2015 г.)

Рецензенты

В.М. Червинец, доктор медицинских наук, профессор
А.Н. Евстропов, доктор медицинских наук, профессор

Р83 Рудаков, Н.В.

Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей / Н.В. Рудаков; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. – Омск, 2016. – 424 с.: ил. 12 л.

ISBN 978-5-91306-079-2

На основе результатов многолетних собственных исследований риккетсиозов и анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме клещевых альфа-протеобактерий и вызываемых ими заболеваний в первой части дана подробная характеристика риккетсий и методов работы с ними, а во второй – подробное описание заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка *Rickettsiales*. Представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, лабораторной диагностике, методах изучения возбудителей и профилактике риккетсиозов, гетерогенности биологических и генетических свойств циркулирующих штаммов риккетсий, материалы по лихорадке Ку и анаплазмозам, исторически связанным с риккетсиозами, возбудители которых относятся к гамма-протеобактериям и семейству *Anaplasmataceae*.

Издание рассчитано на микробиологов, инфекционистов, эпидемиологов и других специалистов здравоохранения и Роспотребнадзора, слушателей системы постдипломного образования.

УДК 616.993
ББК 55.1

ISBN 978-5-91306-079-2

© Н.В. Рудаков, 2016
© Омский институт природно-очаговых инфекций
Роспотребнадзора, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	7
Abstract	8
ВВЕДЕНИЕ	10
СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О РИККЕТСИЯХ И РИККЕТСИОЗАХ	13
1. ОБЩАЯ РИККЕТСИОЛОГИЯ	
1.1. Экология и вопросы классификации риккетсий	32
Таксономия Rickettsiales	32
Общая характеристика рода Rickettsia	45
Морфологические и тинкториальные свойства	49
Устойчивость риккетсий к факторам внешней среды, физическим и химическим воздействиям	54
Антигенное строение риккетсий	60
Культуральные и физиологические особенности	63
Микроэкология риккетсий, круг хозяев и среда естественного обитания	65
Молекулярно-биологическая характеристика	70
Факторы патогенности и изменчивость риккетсий	72
Патогенетические способности	76
Основные нозологические формы и особенности их клинического и эпидемического проявления	80
Иммунитет при риккетсиозах	85
Эколого-эпидемиологическая характеристика риккетсиозов ...	86
Микробиологическая диагностика риккетсиозов	90
Определение чувствительности к антибактериальным препаратам	100
Лечение и профилактика риккетсиозов	101
Апатогенные риккетсии и концепция эндоцитобиоза прокариотов	102
Краткие данные о распространении риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки	107

1.2. Риккетсиозы у кровососущих членистоногих	117
Риккетсиозы у вшей	117
Риккетсиозы у иксодовых клещей	129
Риккетсиозы у гамазовых клещей	145
Риккетсиозы у блох	149
Риккетсиозы у краснотелковых клещей	155
2. ЧАСТНАЯ РИККЕТСИОЛОГИЯ	
2.1. Клещевой риккетсиоз (сибирский клещевой тиф)	157
Этиология. Характеристика биологических и генетических свойств <i>Rickettsia sibirica</i>	157
Эпидемиология	170
Основные переносчики <i>Rickettsia sibirica</i>	180
Типизация природных очагов	185
Районирование территорий РФ по распространению патогенных для человека риккетсий группы КПЛ, связанных преимущественно с клещами подсемейств <i>Rhipicephalinae</i> (рода <i>Rhipicephalus</i> и <i>Dermacentor</i>) и <i>Haemaphysalinae</i> в Российской Федерации	194
Эволюционные аспекты взаимосвязи иксодовых клещей и риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки	199
Эпидемическая активность очагов клещевого риккетсиоза на территориях различной степени хозяйственного освоения ..	203
Сочетанность природных очагов клещевых инфекций	219
Новые подходы к классификации болезней, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки	221
Клиническая характеристика клещевого риккетсиоза	225
Диагноз и дифференциальный диагноз	250
Лечение	252
Основные направления эпидемиологического надзора за риккетсиозами	253
Совершенствование методов индикации, идентификации и репродукции риккетсий и их использование для мониторинга очагов	256
2.2. Известные риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки	271
Лимфангит-ассоциированный риккетсиоз	271
Марсельская (средиземноморская) лихорадка	272

Астраханская пятнистая лихорадка	278
Израильская пятнистая лихорадка	286
Везикулезный или осповидный риккетсиоз	288
Африканская клещевая лихорадка	301
Квинслендский клещевой тиф	302
Пятнистая лихорадка острова Флиндерса	305
Клещевой риккетсиоз, вызываемый <i>R. heilongjiangensis</i> ...	308
Японская пятнистая лихорадка	312
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia helvetica</i> (« <i>aneruptive fever</i> »)	314
Риккетсиоз, вызываемый <i>R. aeschlimannii</i>	315
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia felis</i> : риккетсиоз кошачьих блох (<i>cat flea Rickettsiosis</i>)	317
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia slovaca</i> : синдром TIBOLA (DEBONEL, SENLAT)	319
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia raoultii</i>	320
2.3. Новые риккетсиозы	326
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia massiliae</i>	326
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia parkeri</i>	326
Риккетсиоз, вызываемый <i>Rickettsia monacensis</i>	328
<i>Rickettsia hoostalii sp. nov.</i>	330
<i>Rickettsia tamurae sp. nov.</i>	332
<i>Rickettsia asiatica sp. nov.</i>	334
2.4. Риккетсии группы предшественников (ancestral group) ...	335
<i>Rickettsia canadensis.</i>	337
<i>Candidatus Rickettsia tarasevichiae.</i>	339
<i>Rickettsia monteiroi sp. nov.</i>	346
<i>Candidatus «Rickettsia kingi»</i>	346
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	349
Библиографический список	351

Список сокращений

- DEBONEL – англ. *Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy*
DL50 (ЛД₅₀) – летальная доза, при которой погибает половина
 подопытных животных
gltA – ген, кодирующий цитратсинтазу
rOmpA – ген, кодирующий белок наружной мембраны (190КД)
rOmpB – ген, кодирующий белок наружной мембраны (120 КД)
TIBOLA – англ. *tick borne lymphadenopathy* – лимфоаденопатия
 после присасывания клеща
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АПЛ – астраханская пятнистая лихорадка
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
ГАЧ – гранулоцитарный анаплазмоз человека
ИКБ – иксодовые клещевые боррелиозы
ИФА – иммуноферментный анализ
КПЛ – клещевая пятнистая лихорадка
КР – клещевой риккетсиоз
КТ – кустарниковый тиф
КЭ – клещевой энцефалит
КЭМ – клещевая экспериментальная модель
ЛПС – липополисахарид
МИДЭ – минимальная инфицирующая доза для эмбрионов
МКА – моноклональные антитела
МФА – метод флюоресцирующих антител
МЭЧ – моноцитарный эрлихиоз человека
ПДРФ аДНК ПЦР – анализ полиморфизма длин рестрикционных
 фрагментов амплифицированной в полимеразной цепной реакции ДНК
ПКА – поликлональные антитела
ПЛСГ – пятнистая лихорадка Скалистых гор
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РА – реакция агглютинации
РБТЛ – реакция бластной трансформации лимфоцитов
РНГА – реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ – реакция непрямой флюоресценции
РСК – реакция связывания комплемента
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
СКТ – сибирский клещевой тиф
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СТ – сыпной тиф
ТОП – трансвариальная передача
ТПФ – трансфазовая передача
ФО – федеральный округ

Предисловие

Риккетсиозы – распространенная группа заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка *Rickettsiales*. За более чем сто лет изучения накоплен большой опыт в области эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения данной группы заболеваний.

Вместе с тем, после выхода в 1972 году фундаментального издания П.Ф. Здродовского, Е.М. Голиневич «Учение о риккетсиях и риккетсиозах» было издано только два руководства для врачей по риккетсиозам: К.М. Лобана «Важнейшие риккетсиозы человека» (1980), К.М. Лобана, Ю.В. Лобзина, Е.П. Лукина «Риккетсиозы человека» (2002), акцентированные преимущественно на клинические аспекты проблемы. Назрела необходимость подготовки методического руководства, посвященного методам работы с риккетсиями с учетом накопленных за последние десятилетия данных, а также подробного описания отдельных риккетсий и риккетсиозов.

Одной из основных задач представленной работы являлась попытка дать современные представления о риккетсиях и риккетсиозах. В общей части дана подробная характеристика риккетсий и методов работы с ними, а в специальной части – подробное описание заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка *Rickettsiales*.

Книга предназначена для широкого круга специалистов, занимающихся различными аспектами риккетсиозов и других природно-очаговых инфекций.

Искренне признателен за многолетнее сотрудничество А.С. Оберту, С.Н. Шпынову, В.К. Ястребову, И.Е. Самойленко, Т.А. Решетниковой, Л.В. Кумпан, А.Н. Коломеец, Н.В. Абрамовой и другим коллегам и ученикам, с которыми выполнены отдельные разделы исследований, вошедших в руководство и отраженных в совместных публикациях, прежде всего монографиях «Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России» / Н.В. Рудаков, С.Н. Шпынов, И.Е. Самойленко, А.С. Оберт (Омск, 2011) и «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, 2012).

Abstract

In recent years, the representation has changed about distribution of rickettsiae of spotted fever group (SFG) and infections that caused by them in Eurasia, including Russia. Tick-borne rickettsiosis (TBR) is the most widespread infection caused rickettsia which transmitted by hard ticks in Russia. The natural foci of TBR have distributing in Asian part of Russia and the neighboring with her countries (Kazakhstan, Mongolia, and China). Importance of the problems of TBR connected with high increase of the morbidity in last decades. The morbidity of this infection has increased more than 8 times from 1979 until 1997 yes and had demonstrated the highest rates for the all period of registrations.

TBR is one of three the more widespread infections, such as a TBE and TBB causative agents whose transmitted ticks in Russia.

Two of SFG rickettsioses are registering in Russia now:

Tick-borne rickettsiosis or north Asian tick typhus (NATT) with causative agents *R. sibirica sensu stricto*, there are main vectors – ticks from genera *Dermacentor* and *Haemaphysalis concinna*. Epidemically active natural foci distributed in Asiatic part of Russia and Kazakhstan;

Astrakhan spotted fever (ASF) is caused by *R. conorii* subsp. *caspia* subsp. nov., with vector *Rhipicephalus pumilio* in Astrakhan region and the neighboring territories.

Furthermore, cases of «tick-borne rickettsiosis» caused by *R. heilongjiangensis* and having same clinical manifestations have been described in the Khabarovsk region.

This monograph is the result of the studies, which were carried out the authors in different areas of sciences: epidemiology, molecular biology, clinical investigations etc.

Additionally to known pathogens, other the «new» pathogenic rickettsiae were detected by using molecular techniques in ticks on the territory of Russia, recently. *R. slovacica* was found in *D. marginatus* in Stavropol, Voronezh and Kurgan regions. *R. aeschlimannii* was found in *Hyalomma marginatum marginatum* collected in Stavropol region. *R. helvetica* was genotyping in *Ixodes persulcatus* ticks in Omsk region. *R. sibirica* subsp. *BJ-90* was detected in *D. silvarum* in Primorye region. Moreover, several new species of rickettsiae with not determine pathogenicity were detected in ticks on the territory of Russia. Among them *R. raoultii* that may be transmitted to humans through the bite of ticks on territory of Russia and the neighboring countries.

The monograph includes the analysis of the new data's received in different areas of research of TBR recently. An accent was made on representation of principal new data's about distribution rickettsiae in populations of ticks on the territory of Eurasia that may greatly modify epidemiological approaches' to this group of infection.

The using of "populations approaches" has allowed to receive the new data's about the regularities of the existence the TBR foci's, such as mechanism of persistence of rickettsiae in vectors' (ticks), quantitative and qualitative characteristics of the rickettsial spotted fever group circulating in ticks in Russia.

The using modern techniques (molecular tools, the sensitive culture cells lines and monoclonal antibody) changed significantly the notion about rickettsiae SFG including causative agent of TBR.

In first time, heterogeneity of biological and genetic properties of rickettsiae SFG in foci TBR was detected. A number of previously unknown alpha-1-proteobacteria was identified in ticks; their role in the regional infectious diseases was established.

The monograph presents an original concept of the adjoint evolution of ticks and rickettsia, which explains the evolutionary connection between SFG rickettsia and genetic homogeneity of the *R. sibirica*. The typification of natural foci of tick-borne rickettsiosis has been refined based on the type of population of main vectors in area of the *R. sibirica*.

For the first time marked differences of rickettsiae were found in virulence, genetic and antigenic characteristics, in level of transovarial and transstadial transmission as in the epidemic active foci of tick-borne rickettsiosis so in areas with no incidence of this infection in Eurasia, as well as their heterogeneity on the above criteria in each of the foci.

As a result, research has developed new methodological and methodical approaches to study rickettsial populations in natural foci with of different of epidemic activity.

The material presented in the book are the result of decades of researches of authors, as well as of analysis of contemporary of Russian and foreign literature on the problem of tick-borne rickettsiae and SFG rickettsiae.

The studies on rickettsiosis in Russia and other Commonwealth of Independent States (CIS) for many years are coordinated by the Russian center for rickettsiosis of Ministry of Health Russia under the guidance of its chairperson – academician of RAMS, Professor Irina Tarasevich, whom we are sincerely grateful for his help and support.

The work can be useful for a wide range of specialists working on different areas of knowledge about natural foci infections.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия существенно изменились представления о таксономии представителей порядка *Rickettsiales*, распространении риккетсий, ориенций, анаплазм, бартонелл и других альфа-протеобактерий.

Исторически к объектам риккетсиологии относят коксииеллы Бернета – возбудитель лихорадки Ку (относится к гамма-протеобактериям), ориенции – возбудитель лихорадки цуцугамуши (род *Orientia*), представителей семейства *Anaplasmataceae*. Несмотря на пересмотр таксономического положения этих микроорганизмов, еще недавно называемых риккетсиями, для их изучения применяют риккетсиологические методы, а большинство из них (кроме *Coxiella burnetii*) относятся к порядку *Rickettsiales*. Поэтому целесообразно представить материалы, посвященные изучению этих протеобактерий.

Коксиеллы Бернета в настоящее время реклассифицированы и относятся к гамма-протеобактериям. Ориенции выделены из рода *Rickettsia* в отдельный род *Orientia*.

Выявлен ряд новых видов риккетсий, существенно изменились методы их изучения с акцентом на молекулярно-биологические методы.

Углублены и расширены представления о риккетсиях группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и вызываемых ими инфекций в Евразии, в том числе и в России. Клещевой риккетсиоз (клещевой сыпной тиф или сибирский клещевой риккетсиоз) – наиболее распространенная риккетсиальная инфекция, передаваемая иксодовыми клещами в России. Очаги этой инфекции распространены преимущественно в азиатской части России и сопредельных с ней государствах (Казахстан, Монголия, Китай). Материалы официальной статистики свидетельствуют о многократном росте заболеваемости клещевым риккетсиозом в последние два десятилетия. Это дает основание констатировать необходимость систематического внимания и усилий в дальнейших разработках важнейших аспектов этого риккетсиоза из группы КПЛ. Клещевой риккетсиоз (КР) наряду с клещевым энцефалитом (КЭ) и иксодовыми клещевыми бор-

релиозами (ИКБ) входит в тройку наиболее значимых и распространенных трансмиссивных инфекций, передаваемых через присасывание иксодовых клещей в России.

В России регистрируют заболевания двумя риккетсиозами группы КПЛ:

– клещевым риккетсиозом (КР) или клещевым сыпным тифом (КСТ), вызываемым *R. sibirica sensu stricto*, основные переносчики – клещи рода *Dermacentor* и *Haemaphysalis concinna*, эпидемически активные очаги распространены преимущественно в азиатской части России и Казахстане;

– астраханской пятнистой лихорадкой (АПЛ), вызываемой *R. conorii* subsp. *caspiensis* subsp. nov., переносчики – клещи *Rhipicephalus pumilio*, очаги распространены в Астраханской области и сопредельных территориях.

Кроме того, случаи «клещевого риккетсиоза», вызванные *R. heilongjiangensis* и клинически схожие с КСТ, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае. Наряду с этими тремя патогенными риккетсиями группы КПЛ на территории России в последние годы выявлены и другие «новые патогенные» риккетсии – *R. slovacca*, *R. aeschlimannii*, *R. helvetica*, а также ряд новых риккетсий с неустановленной патогенностью, часть из которых, в том числе *R. raoultii*, также может быть ответственна за случаи инфекций, передаваемых клещами на территориях России и сопредельных государств.

В последние годы в изучении проблемы риккетсиозов возник целый ряд новых аспектов. Благодаря развитию популяционного направления в изучении экологии возбудителя получен ряд новых данных о закономерностях существования очагов клещевых риккетсиозов, механизмах сохранения риккетсий в переносчиках, количественных и качественных характеристиках риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, циркулирующих в России и Казахстане.

Впервые выявлена выраженная гетерогенность биологических и генетических свойств риккетсий группы КПЛ в очагах КР, выявлен ряд ранее неизвестных клещевых альфа1-протеобактерий, их возможная роль в региональной инфекционной патологии.

Впервые выявлены выраженные отличия риккетсий, изолированных в эпидемически активных очагах клещевого риккетсиоза и на территориях с отсутствием заболеваемости этой инфекцией в Евразии по вирулентности, генетическим и антигенным характеристикам, уровню трансвариальной и трансфазовой передачи, а также их гетерогенность по перечисленным признакам в каждом из очагов.

В результате исследований разработаны новые методологические и методические подходы к изучению популяций риккетсий в природных очагах с различной эпидемической активностью.

Необходимо отметить, что наряду с риккетсиями на территории России выявлены и другие представители порядка *Rickettsiales*, в том числе патогенные для человека и животных представители семейства *Anaplasmataceae* (прежде всего – возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека *Anaplasma phagocytophilum*).

В связи с выявлением в одних и тех же переносчиках целого ряда возбудителей заболеваний человека – вирусов, боррелий, риккетсий, анаплазм, эрлихий, бабезий осознана актуальность изучения сочетанности природных очагов, передаваемых клещами природно-очаговых инфекций, в том числе дифференциальной диагностики, лечения и профилактики микст-инфекций.

В работе анализируются накопленные в последние десятилетия данные по различным направлениям изучения риккетсиозов с акцентом на полученные принципиально новые данные по распространению риккетсий в Евразии, существенно меняющие эпидемиологические подходы к этой группе инфекций.

Исследования по риккетсиозам в России и других странах СНГ в течение многих лет координирует Всесоюзный (ныне Всероссийский) центр по риккетсиозам Минздрава России в лице его председателя – академика РАМН, профессора Ирины Владимировны Тарасевич, которой мы искренне признательны за многолетнюю помощь и поддержку.

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О РИККЕТСИЯХ И РИККЕТСИОЗАХ



Джироламо Фракасторо

Вероятно, первой выявленной риккетсиальной инфекцией является сыпной тиф (эпидемический вшивый тиф). Тифозные инфекции впервые описаны Джироламо Фракасторо (Girolamo Fracastorius) в книге «De contagion et contagiosis morbis et curatione» в 1546 году по результатам изучения эпидемии 1528 года в Италии. Существует мнение, что сыпной тиф был занесен в Европу в XVI веке как латентная инфекция возвращающимися из Америки конкистадорами (Raoult D. et al., 2004).

Однако существуют и другие мнения. Так, Г.Ф. Вогралик считает, что сыпной тиф существовал уже в древнегреческом государстве и что так называемая аттическая чума, разразившаяся летом 430 г. до н. э. в Афинах во время одной из междоусобных войн и описанная древнегреческим историком Фукидидом (460–400 гг. до н. э.), на самом деле была крупной эпидемией сыпного тифа¹. Родиной болезни, по мнению Ch. Nicolle, должна считаться Северная Африка, откуда она была перенесена древними греками (мореплавателями) в Европу. С другой стороны, В.М. Жданов считал (1964), что не только Северная Африка, но и бассейн Средиземного моря в целом является местом, где эволюция клещевых риккетсиозов, в частности марсельской лихорадки, шла через блошинный риккетсиоз до образования исторического сыпного тифа.

В дальнейшем эпидемии в разных странах Европы возникали чаще всего во время войн и социальных потрясений. Так, существенный урон (около половины смертей) сыпной тиф нанес 700-тысячным войскам Наполеона в русскую кампанию 1812 года (Raoult D. et al., 2004). К этому периоду относятся

¹ Учение об эпидемических заболеваниях: История эпидемий и общая эпидемиология, 1935.

первые работы русских врачей Я. Щиrowsкого (1811), Я. Говорова (1812) и других по выделению сыпного тифа в отдельную нозологическую форму.

В 1837 г. Gerhard по клиническим и патогистологическим наблюдениям в Филадельфии отметил разницу между сыпнотифозной и брюшнотифозной лихорадками (typhoid fever и typhus fever). Детальное разграничение тифозных заболеваний дано в более поздние годы Griesinger (1856) в Германии, Murchison (1862) в Англии, С.П. Боткиным (1867), К.М. Лобан в России (1980).

В дальнейшем инфекционная природа сыпного тифа и наличие возбудителя в крови были доказаны в героических опытах самозаражения кровью больного в 1876 году в Одессе российским исследователем О.О. Мочутковским. Результаты этих исследований опубликованы им в том же году в журналах «Московский врачебный вестник» № 4 и «Zbl. med. Wissenschaft» № 11.

В 1908 г. появилось сообщение Н.Ф. Гамалеи, в котором он на основании эпидемиологических данных сделал вывод, что сыпной тиф заразен лишь при наличии вшей. В 1909 году Николай Федорович вводит в практику понятие «дезинсекция» (уничтожение насекомых) как метод уничтожения переносчиков разного начала. Он утверждал, что больной сыпным тифом, если на нем нет вшей, не представляет реальной опасности для окружающих и что уничтожение вшей влечет за собой прекращение заболеваний этой инфекцией. Выводы Н.Ф. Гамалеи послужили научной основой последующей борьбы с сыпным тифом.



*Николай Федорович
Гамалея*

В 1909 г. французский ученый Nicolle в опытах на обезьянах экспериментально воспроизвел сыпнотифозную инфекцию и доказал передачу инфекционного агента платяными вшами, в дальнейшем Gavino, Girard, Nicolle (1910–1912) доказана чувствительность к этому возбудителю морских свинок – впоследствии основной биологической модели риккетсиологических

исследований. За свои замечательные эксперименты в 1928 г. Charles Nicolle был удостоен Нобелевской премии.



Charles Nicolle

В 1899 году Edward E. Махеу описал первый клинический случай пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) – прототипного представителя клещевых риккетсиозов. В 1906 году Howard T. Ricketts описал роль лесного клеща (*Dermacentor occidentalis*) в передаче этиологического агента, впоследствии названного *Rickettsia rickettsii*. В 1909 г. Н.Т. Ricketts при изу-



Howard Taylor Ricketts

чении пятнистой лихорадки Скалистых гор обнаружил в крови больных и клещах-переносчиках возбудителя, оказавшегося первым известным представителем риккетсий.

В 1919 году S. Burt Wolbach представил окончательные экспериментальные данные, что *R. rickettsii*, описываемая в то время как *Dermacentroxenus rickettsii*, поддерживается в природных циклах клещами, и описал фундаментальные гистопатологические проявления ПЛСГ (Wolbach S.B., 1919).

Еще приблизительно 90 лет *R. rickettsii* будет считаться единственным видом патогенных для человека клещевых риккетсий в Западном полушарии. На протяжении XX века несколько формально описанных или недостаточно охарактеризованных риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки были выявлены в клещах в Северной Америке, включая *Rickettsia parkeri* в 1939 году, *Rickettsia montanensis* (ранее *R. montana*) в 1963 году и *Rickettsia rhipicephali* в 1978 году. Однако эти риккетсии были признаны непатогенными.

То, что этиологическим агентом сыпного тифа является внутриклеточная бактерия, было показано в проведенных последовательно исследованиях Ricketts, Anderson, Goldberger, won Prowazek, da Rocha-Lima, Wolbach, выполненных в период с 1909 по 1922 гг.

Предварительные исследования американских исследователей Ricketts (совместно с Wilder) в Мексике (1909–1910 гг.) и чешского исследователя Prowazek в Восточной Европе (1913–1915 гг.) не были завершены в связи со смертью обоих авторов, заразившихся внутрилабораторно сыпным тифом.

Бразильский ученый da Rocha Lima, работавший вместе с Prowazek со вшами, также заразился сыпным тифом, но вы-



Stanislaus von Prowazek



Henrique da Rocha Lima

здоровел. Он продолжил в Гамбургском тропическом институте ранее выполняемые исследования, в 1916 году доказал внутриклеточное размножение возбудителя сыпного тифа в эпителии желудка вшей и провел его описание. В честь Н.Т. Ricketts и S. Prowazek, проводивших пионерские работы в отношении возбудителя сыпного тифа, основоположник учения о риккетсиях и риккетсиозах бразильский ученый Н. da Rocha Lima (1916) назвал возбудителя сыпнотифозной инфекции *Rickettsia prowazekii*.

В дальнейшем термин «риккетсии» был распространен на большую группу своеобразных бактерий, обладающих рядом общих свойств.

Клинически более мягкую форму сыпного тифа среди мигрантов из Европы и России, которая в 30-х годах прошлого века была определена как спорадическая рецидивная форма этой инфекции без педикулеза – болезнь Брилля-Цинссера, описал в Нью-Йорке в 1908 г. Brill (Brill N.E., 1910; Zinsser H., Castaneda M.R., 1933; Zinsser H., 1934).

В 1910 г. Theiler описал *Anaplasma marginale* – клещевой патоген крупного рогатого скота, поражающий бычьи эритроциты – возбудитель анаплазмоза крупного рогатого скота. Далее представителями ветеринарной медицины были описаны *Cowdria ruminantium* – возбудители сердечной водянки крупно-

го рога того скота (Cowdry E., 1925), *Ehrlichia canis* (Donatien A. and Lestoquard E., 1935), *E. phagocytophilum* (Gordon W. et al., 1940).

В 1945 г. было утверждено родовое название *Ehrlichia* в честь немецкого микробиолога Пауля Эрлиха.

E. sennetsu – этиологический агент первого известного анаплазмоза (эрлихиоза) человека – лихорадки Сеннетсу первоначально был описан как представитель рода *Rickettsia* – *R. sennetsu* (Misao T. and Kobayashi Y., 1955). Открытию новых эрлихиозов человека предшествовало также описание 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* (Rikihisa Y., 1991).

Существенный толчок к развитию исследований по эрлихиям связан с массовой гибелью служебных собак в американских войсках во Вьетнаме в 1968–1970 гг., вызванной *Ehrlichia canis*. 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 её в род *Ehrlichia* под видовым названием *E. sennetsu* (Ristic M., Hussoll D., 1984). В настоящее время возбудитель лихорадки сеннетсу включен в род *Neorickettsia* под названием *Neorickettsia sennetsu* (Dumler J. et al., 2001).

Интерес к изучению эрлихий существенно возрос, когда в США был описан первый случай моноцитарного эрлихиоза человека – МЭЧ (Maeda K. et al., 1987). Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991 г., а его этиология уточнена в 1994 г. (Bakken J. et al., 1994; Chen S.-M. et al., 1994).

В последнее время благодаря широкому внедрению методов генетического анализа пересмотрена филогенетическая позиция представителей трибы *Ehrlichieae*. Подверглась пересмотру структура родов *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*. Молекулярный филогенетический анализ 16S rRNA гена и оперона *groES* показал наиболее тесные связи этих протеобактерий с родами *Rickettsia* и *Orientia* и возможность их распределения по четырем отличающимся кластерам (родам).

Альфа-протеобактерии, вызывающие анаплазмозы человека, оказались реклассифицированными в три рода – *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Neorickettsia* вместо одного рода *Ehrlichia* (Dumler J. and Walker D., 2001; Dumler J. et al., 2001).

В 1910 году первый случай средиземноморской лихорадки был описан в Тунисе (Conor A. and Bruch A., 1910). Типичный первичный аффект на месте присасывания клеща описан в 1925 году в Марселе (Olmer D., 1925). В 30-е годы прошлого века роль коричневого собачьего клеща (*Rhipicephalus sanguineus*) в заражении и сам этиологический агент *Rickettsia conorii* были описаны (Brumpt E., 1932). Открытие в 1932 г. J. Caminopetros и B. Contos возбудителя марсельской лихорадки, описанного в том же году E. Brumpt, явилось предпосылкой последующего выявления обширной группы клещевых пятнистых лихорадок. Однако еще на протяжении нескольких десятилетий *R. conorii* считался единственным агентом риккетсиозов группы КПЛ в Европе и Африке.

А.Я. Алымов в 1936 году описал средиземноморскую лихорадку в Севастополе, чем положил начало изучению клещевых риккетсиозов в бывшем СССР. Подробное описание этой инфекции дано в трудах П.Ф. Здродовского и Е.М. Голиневич (1956, 1972).

Крысиный сыпной тиф впервые выявлен в Маньчжурии во время Русско-японской войны С.С. Боткиным и С.С. Зимницким (1906, 1910), работавшими тогда в Красном Кресте Северо-Восточного района русской действующей армии, а также В.А. Барыкиным, который назвал его «маньчжурским сыпным тифом» и в 1906 году сделал о нем доклад. В 1909 году в журнале «Русский врач» он писал: «Почин исследования данной клинической формы, безусловно, принадлежит русским врачам, работавшим в Маньчжурии и Уссурийском крае во время войны и уже в 1906–1907 гг. указавшим на своеобразное течение маньчжурского сыпного тифа...»¹.

Позже несколько неконтактных случаев такой же болезни было описано F. None (1922) в Южной Австралии и F. Wheatland (1926) в Северной Австралии. При этом Wheatland

¹ Русский врач. 1909. № 2. С. 46.

указал на связь заболевших с имевшим тогда место нашествием мышей в штате Квинсленд.

К. Махсу, детально изучивший эту болезнь в юго-восточных районах США (1926, 1929), пришел к заключению, что в таких очагах вши не играли никакой роли, что резервуаром инфекции были мышевидные грызуны, а переносчиком её – их эктопаразиты, в частности блохи. Он назвал болезнь эндемическим сыпным тифом, однако связав её с болезнью Брилля.

В 1928 году Н. Mooser обнаружил возбудителя в мезотелии оболочек яиц морских свинок после заражения их кровью больного эндемическим сыпным тифом. Это были риккетсии, которым Monteiro в 1931 году дал видовое название в честь описавшего их автора *Rickettsii mooseri*.

Убеждение Махсу о резервуаре инфекции было подтверждено в 1931 году Mooser, Castaneda и Zinsser, которые выделили риккетсии из мозга диких крыс, пойманных в очагах заболевания в Мехико, и получили типичную инфекцию при заражении морских свинок. Суждение о переносчиках в том же году было подтверждено в Балтиморе R.E. Dyer, A.S. Rumreich, L.F. Badger, которые выделили риккетсии из блох *Xenopsilla cheopis*, обитавших на диких крысах. В 1932 г. Mooser назвал болезнь крысиным тифом.



Павел Феликсович
Здродовский

Существенный вклад в изучение крысиного риккетсиоза в нашей стране сделали П.Ф. Здродовский и его сотрудники (А.Я. Алымов и др.). В СССР первые штаммы риккетсии Музера от крыс и больных выделила в 1939 году Е.Г. Бабалова, затем П.Ф. Здродовский и Е.М. Голлиевич (1948) в Батуми. В 1949 году С.М. Кулагин и С.А. Имамалиев выявили эндемию болезни в Баку, выделили несколько штаммов возбудителя из крови больных, мозга крыс и подробно описали клинику болезни.

Лихорадка пуцугамуши известна с глубокой древности. Так, в Китае еще в III веке до н.э. она была описана Keh-Hung под характерным названием sha-shi, т. е. болезнь, связанная с

укусами мелких красных насекомых. Издревне эта инфекция (akamushi, tsutsugamushi), связываемая с укусами мелких клещей (mushi), была известна и в Японии.

В 1810 году в Японии болезнь описана Накудзи Нашимото, который использовал для обозначения болезни её народное название tsutsugamushi – клещевая болезнь (Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972). В дальнейшем целый ряд японских исследователей – Tanaka (1899, 1906), Ogata (1907, 1915, 1917), Nagayo (1917, 1920), Kawamura (1923, 1926, 1930) и другие подробно описали клинику, переносчика, резервуар возбудителя среди мышевидных грызунов, некоторые свойства возбудителя (К.М. Лобан, 1980).

Шаровидные формы микроорганизма в тканях на месте присасывания клеща и в органах умерших впервые описал Hayashi, который в 1920 году дал ему название *Rickettsia tsutsugamushi*. Tamura A. с соавторами (1995) вывели этот возбудитель из рода *Rickettsia* в самостоятельный род *Orientia* под видовым названием *Orientia tsutsugamushi*.



*Ирина Владимировна
Тарасевич*

Предположение о существовании природных очагов лихорадки цуцугамуши на Дальнем Востоке России высказал Е.Н. Павловский в 1947 году. В 60-е годы это подтвердили в своих исследованиях И.В. Тарасевич и её коллеги из НИИЭМ СО РАМН (Кулагин С.М., Тарасевич И.В. 1972; Сомов Г.П., Шубин Ф.Н., 1975 и др.). В результате работы экспедиционных групп под руководством И.В. Тарасевич получен ряд приоритетных данных о распространении очагов лихорадки цуцугамуши в СССР.

Учение о риккетсиях и риккетсиозах благодаря работам многих отечественных и зарубежных исследователей приведено в стройную систему. Важную роль в этом отношении имеют труды академика П.Ф. Здродовского, его многочисленных учеников и последователей. Существенный вклад в развитие риккетсиологии в нашей стране внесла академик РАМН И.В. Тарасевич.

Из представителей группы КПЛ наибольшее значение в патологии человека имеют пятнистая лихорадка Скалистых гор, средиземноморская лихорадка и клещевой риккетсиоз (клещевой сыпной тиф).

Вызываемую *Rickettsia sibirica* инфекцию в настоящее время называют клещевой сыпной тиф (КСТ) или **сибирский клещевой тиф** (СКТ). Первое название является универсальным, подчеркивающим риккетсиозную этиологию и связь заболеваний с клещами-переносчиками. Второе используется в официальной регистрации заболеваний этой инфекцией в России.

Впервые описаны случаи ранее неизвестного природно-очагового заболевания, возникающего на эндемичных территориях азиатской части России после присасывания клещей и протекающего с высокой температурой, первичным аффектом, розеолезно-петехиальной сыпью, изменениями со стороны центральной нервной системы. Они выявлены практически одновременно (1934–1935) в Приморье – «клещевая лихорадка Приморья» (Милль Е.И., 1936), в Хабаровском крае – «дальневосточная сыпная клещевая лихорадка» (Антонов Н.И., Найштан А.А., 1936), в Красноярском крае – «клещевая сыпная лихорадка» (Шматиков М.Д., Велик М.А., 1939).

Планомерное экспедиционное изучение инфекции в 1937–1938 гг. в Красноярском крае под руководством М.К. Кронтовской позволило выделить указанное заболевание (клещевой сыпной тиф, или сибирский клещевой риккетсиоз) в самостоятельную нозологическую форму. Установлена риккетсиозная этиология заболевания, переносчик – клещи *Derma-centor nuttalli* Ol., основные эпидемиологические закономерности (Кронтовская М.К., 1940; Кронтовская М.К., Шматиков М.Д., 1943; Петрова-Пионтковская С.П., 1943; Солитерман П.Л., 1944). Основные итоги трехлетнего изучения клещевого риккетсиоза обобщены в брошюре «Краткие сведения по клещевому сыпному тифу в Сибири» (Павловский Е.Н., Сергеев Н.В., Петрова-Пионтковская С.П., 1941). Успешные итоги работ экспедиции в Красноярском крае послужили основой к широкому изучению клещевого риккетсиоза и выявлению

целого ряда его новых очагов, преимущественно в азиатской части бывшего СССР.

Новый риккетсиоз в то время еще не получил окончательного названия. Его называли клещевым сыпным тифом (название существует и в настоящее время), клещевым сыпным тифом Центральной Сибири, нутгалиевым сыпным тифом. Академик Е.Н. Павловский (1941) подчеркивал, что географическое название целесообразно давать тогда, когда будет выяснен ареал распространения болезни, поскольку «рассматриваемая форма клещевого тифа известна только под Красноярском», что она может оказаться гораздо шире распространенной.

В 1939 году экспедицией под руководством П.А. Петрищевой обнаружены очаги клещевого риккетсиоза в Приморье с выделением штаммов риккетсий от больных людей (Коршунова О.С., 1943) и нового вида переносчиков-клещей *Haemaphysalis concinna* (Жмаева З.М., 1948). В 1940 году экспедицией, возглавляемой М.К. Кронтовской, в Хабаровском крае выявлены новые очаги, в которых выделены от больных штаммы риккетсий клещей *H. concinna* и еще одного вида переносчиков – *Dermacentor silvarum* (Савицкая Е.П., 1943). Очаг клещевого риккетсиоза обнаружен в 1945 году в Алтайском крае С.М. Кулагиным с выделением в последующие годы штаммов риккетсий от больных людей и новых видов клещей-переносчиков – *D. marginatus* и *D. reticulatus* (Кулагин С.М., Коршунова О.С., Алфеев Н.И., 1947; Кулагин С.М., Пионтковская С.П., Жмаева З.М., 1948; Кулагин С.М., 1953).

В эти же годы установлено распространение клещевого риккетсиоза в Иркутской области (Космачевская В.В., 1949; Феоктистов Г.И., 1948), в Читинской области (Петряев Е.Д., 1946) и Бурятии (Петряев Е.Д., 1946) с выявлением риккетсий у клещей *D. nuttalli*. Несколько позднее выявлены очаги с этим же видом клещей-переносчиков в Хакасии (Коршунова О.С., 1959) и Туве (Пионтковская С.П. и др., 1959).

В 1947–1949 годах установлено наличие очагов клещевого риккетсиоза в Кемеровской области с основным переносчиком –

клещами *D. silvarum* (Плещитый Д.Ф., 1947; Мастеница М.М., 1949).

В Новосибирской области первые случаи клещевого риккетсиоза выявлены в 1945 году. В дальнейшем очаги были подвергнуты комплексному изучению (1949) Н.В. Платоновым, выделены штаммы риккетсий от иксодовых клещей *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *I. persulcatus* (Воцакина Н.В. и др., 1955; Шайман М.С., 1957, 1961).

В Тюменской области очаги этой инфекции выявлены Н.В. Воцакиной (1958), Н.В. Воцакиной и М.С. Шайманом (1959).

Распространение клещевого риккетсиоза установлено в Казахстане (Бартошевич Е.Н., 1954; Архангельский Д.С., 1956) и в республиках Средней Азии (Жмаева З.М. и др., 1955; Карулин Б.Е., Пчелкина А.А., 1958; Пчелкина А.А., 1971; Бердыев А., 1980 и др.). Практически одновременно природный очаг клещевого риккетсиоза выявлен в Киргизии (Кронтовская М.К., Савицкая Е.П., 1946), где наряду с *D. marginatus* установлена этиологическая роль еще одного вида переносчиков-клещей *H. punctata* (Квитницкая Г.В., 1947). Однако эти результаты не подтверждены современными молекулярно-генетическими методами.

Существенно расширяют представления о географии клещевого риккетсиоза данные о выделении *R. sibirica* в Монголии (Байдин М.Н., 1943), Армении (Коцинян М.Е., 1956) и Китае (Lou D. et al., 1985; Wang J.G., Walker D.H., 1987 и др.).

В результате проведенных исследований выявлен обширный нозоарел клещевого риккетсиоза с наибольшим эпидемическим проявлением очагов на юге Сибири и Дальнего Востока. Биологические свойства штаммов, выделенных на различных территориях от больных людей и клещей, оказались практически тождественными (Коршунова О.С., 1943; Кулагин С.М. и др., 1947). В дальнейшем этот агент был идентифицирован Е.М. Голиневич (1949) как представитель риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки и выделен П.Ф. Здравовским и Е.М. Голиневич (1949) в самостоятельный

вид *Dermacentroxenus sibericus* (в настоящее время – *Rickettsia sibirica subsp. sibirica*).

Уже в первый период изучения клещевого риккетсиоза на Дальнем Востоке России возникали вопросы об отличиях возбудителя на различных территориях. Впервые о некоторых отличиях штамма Г. («Грамматчиков»), выделенного от больного в районном центре Барабаш Приморского края, от штаммов клещевого тифа Сибири сообщает О.С. Коршунова. Одновременно З.М. Жмаева из клещей *H. concinna* в Приморье выделила «концинновый» штамм, оказавшийся близким к красноярскому штамму «Березин». К сожалению, по техническим причинам выделенные О.С. Коршуновой и З.М. Жмаевой штаммы не были сопоставлены. Тем не менее Е.Н. Павловский (1947) считает вероятным, что «они различны в видовом отношении». В пользу такого заключения свидетельствуют: отличия температурной кривой у зараженных морских свинок, отсутствие скротального феномена и отрицательная реакция агглютинации у кроликов, зараженных штаммом Г. В связи с этим академик Е.Н. Павловский указывает на существование на Дальнем Востоке России нескольких форм клещевых «сыпнотифозных лихорадок»: 1) передаваемых *H. concinna* и *D. silvarum* («концинновые» штаммы); 2) вызываемых штаммами Г. (вероятный переносчик – *H. concinna*); 3) краснотелковых, соответствующих лихорадке цуцугамуши.

Г.М. Цыганков (1948), говоря о совпадении всех основных клинических черт дальневосточного клещевого сыпного тифа с клещевым сыпным тифом Западной Сибири и «эндемичном клещевом сыпном тифе Сибири и Дальнего Востока», считал, что «признать идентичность сопоставляемых форм пока нельзя. Это дает основание предполагать существование в отдельных районах Дальневосточного края особого риккетсиоза». По данным Р.Я. Киреевой (1958), кривая заболеваемости в Хабаровском крае достигает максимума в июле (41,2 %) и совпадает с сезонной активностью основного переносчика – клещей *H. concinna*.

Относительно недавно случаи «клещевого риккетсиоза», вызванные *R. heilongjiangensis* и клинически схожие с КСТ, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае (Mediannikov O. et al., 2004). О.Ю. Медяникову с соавторами удалось установить этиологию случаев «клещевого риккетсиоза» на юге Хабаровского края как вызванных *R. heilongjiangensis*.

Очаги этого риккетсиоза ранее были выявлены в Китае. Первый описанный штамм *R. heilongjiangensis* выделен в 1982 году как Heilongjiang изолят (штамм 054) из клещей *Dermacentor silvarum*, собранных в провинции Heilongjiang на северо-востоке Китая (Lou D. et al., 1985). В этом же местечке позднее описаны случаи заболеваний у людей с клиникой риккетсиоза группы КПЛ (Wu Y.M. et al., 1994). Как новый вид *R. heilongjiangensis* формально описан в 2003 году (Fournier P.-E. et al., 2003). Циркуляция этого возбудителя установлена на ряде удаленных друг от друга территорий Сибири и Дальнего Востока (Алтайский, Красноярский, Хабаровский и Приморский края), основным вектором являются клещи *Haemaphysalis concinna* (Шпынов С.Н. и др., 2003; Mediannikov O. et al., 2004; Shpynov S. et al., 2004).

Реликтовый характер распространения *H. concinna* в последнеледниковой Евразии определяет ареал этих переносчиков в виде отдельных «пятен» в различных частях нозоареала КР в Сибири, особенно на Дальнем Востоке России (Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001). *R. heilongjiangensis* выявлена в «пятнах» *H. concinna* в пределах нозоареала КР на Дальнем Востоке (Приморский край, клещи *H. concinna*), а также в эпидемически наиболее напряженных очагах КР в Алтайском (*H. concinna*) и Красноярском (*H. concinna*, *D. nuttalli*) краях (Шпынов С.Н. и др., 2003; Shpynov S. et al., 2004, 2006).

Необходимо отметить, что штаммы *R. heilongjiangensis* были изолированы в Омском НИИ природно-очаговых инфекций значительно раньше первых «китайских» штаммов, однако они идентифицированы лишь в последние годы. Первый штамм нового вида риккетсий выделил В.К. Ястребов в 1966 году. Это штамм «130», изолированный из клещей

H. concinna, собранных в Красногорском районе Алтайского края, хранящийся в коллекции Омского НИИ природно-очаговых инфекций. Еще два штамма *R. heilongjiangensis*, выделенные в 1981 году (т. е. тоже до первых «китайских» штаммов), хранятся в этой коллекции. Эти штаммы выделены Т.А. Решетниковой из клещей *H. concinna*, собранных в Приморском крае (Shrynov S. et al., 2006; Рудаков Н.В. и др., 2006, Решетникова Т.А. и др., 2011).

Некоторые отличия штаммов клещевого риккетсиоза из южного Приморья отмечали в своих работах Г.П. Сомов и др. (1958), Шапиро М.И. (1958, 1959), Сомов Г.П. (1969). Основные отличия были выявлены в антигенной структуре приморских штаммов. Реакция Вейля – Феликса выявляла лишь низкие титры к протеям ОХ₁₉ и ОХ₂, при больших титрах с протеом ОХк, что наблюдали не только в опытах с зараженными штаммами кроликами, но и при серологическом обследовании больных клещевым риккетсиозом.

Отличия некоторых биологических и антигенных свойств изученных штаммов от эталонных штаммов *R. sibirica*: меньшая вирулентность для лабораторных животных, частое внутриядерное расположение в соскобах с влагиалищных оболочек яиц, низкие титры антител к антигену О₁₉ при заражении кроликов, неполная нейтрализация токсического вещества риккетсий в перекрестной реакции нейтрализации – позволяют квалифицировать их как географическую разновидность *R. sibirica* (Сомов Г.П., 1969).

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*.

В 80–90-е годы XX столетия были продолжены исследования по выделению и изучению биологических (Ястребов В.К. и др., 1981; Фонякова Т.А. и др., 1983; Рудаков Н.В. и др., 1988, 1996, 2001; Решетникова Т.А., Макарова В.А., 1989 и др.) и

в дальнейшем молекулярно-генетических (Балаева и др., 1993; Balaeva N.M. et al., 1996; Шпынов С.Н. и др., 2004) характеристик штаммов риккетсий из различных участков нозоареала клещевого риккетсиоза, в том числе и на Дальнем Востоке России.

Проведенные исследования существенно изменили представления о распространении риккетсий группы КПЛ в России и этиологии вызываемых ими заболеваний. Более подробная характеристика полученных результатов будет представлена в соответствующих разделах данного издания. Отметим лишь, что применительно к Дальнему Востоку России к настоящему времени доказано существование на очаговых территориях, по крайней мере, трех патогенных риккетсий группы КПЛ: *R. sibirica subsp. sibirica*, *R. sibirica subsp. BJ-90*, *R. heilongjiangensis* и ряда риккетсий с неизвестной патогенностью.

Процесс выявления новых природных очагов клещевого риккетсиоза продолжается и до настоящего времени (Шайман М.С., 1971; Рудаков Н.В. и др., 1990; Рудаков Н.В., 1994). Не идентифицированные генетическими методами штаммы *R. sibirica* выделены из клещей *D. reticulatus* в Тульской области, эпидемически очаг не проявлялся (Коршунова О.С. и др., 1966). К сожалению, эти штаммы не удалось сохранить. Можно лишь высказать предположение, основанное на современных представлениях об ареалах риккетсий группы КПЛ в Евразии, что, скорее всего, имели место штаммы *R. slovacca*.

Эта риккетсия была описана как самостоятельный вид позднее (Brezina R. et al., 1969). В связи с выраженными антигенными связями с *R. sibirica* существовало мнение о *R. slovacca* как о вероятном сероваре *R. sibirica* (Макарова В.А., 1979). Единственный выделенный в России д.м.н. М.С. Шайманом в 1969 году штамм *R. slovacca*, находившийся в коллекции Омского НИИ природно-очаговых инфекций, по результатам фенотипической идентификации характеризуется как штамм *R. sibirica*.

На ряде территорий Европы и в Армении установлено распространение близкого (как ранее считалось) к *R. sibirica* возбудителя – *R. slovacca* (Brezina R. et al., 1969; Schramek S.,

1974; Tarasevich I.V. et al., 1976 а, б; Rehacek J. et al., 1977 и др.). Позднее установлено распространение этого возбудителя и в Крыму (Beati L. et al., 1992). Имеющиеся к тому времени косвенные данные не исключали также вероятности циркуляции *R. slovaca* и на территории России (Rehacek J., Tarasevich I.V., 1988).

В 2001 году получены данные о генотипировании *R. slovaca* в иксодовых клещах *Dermacentor marginatus* на двух административных территориях европейской части России – в Воронежской области и Ставропольском крае (Шпынов С.Н. и др., 2001). Недавно идентифицирован штамм *R. slovaca*, выделенный в Мокроусовском районе Курганской области (Зауралье) в 1969 году д.м.н. М.С. Шайманом из клещей *D. marginatus* (Шпынов С.Н. и др., 2003). Указанный штамм «Карпунино 19/69» спустя 34 года генетически идентифицирован С.Н. Шпыновым как *Rickettsia slovaca*. Он изолирован практически одновременно с первыми штаммами этого вида, выделенными в бывшей Чехословакии.

До настоящего времени не ясен вопрос о западной границе распространения возбудителя клещевого риккетсиоза и восточной – *R. slovaca*. Вероятно, одновременная циркуляция обоих возбудителей в Зауралье и на юге Западной Сибири требует отдельного изучения. Одновременно отметим отсутствие доказательств выявления на территориях России случаев связанного с этой риккетсией синдрома TIBOLA/DEBONEL.

Вторым (после КР) официально регистрируемым риккетсиозом группы КПЛ в России оказалась астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ), целенаправленное изучение которой было начато сотрудниками Всесоюзного центра по риккетсиозам совместно с астраханскими коллегами в 1989–1990 годах (Tarasevich I.V. et al., 1991; Тарасевич И.В., 2002). В результате исследований коллектива специалистов при энергичном руководстве И.В. Тарасевич была выявлена этиология АПЛ, выделены штаммы новой риккетсии, относящейся к *R. conorii* комплексу (в настоящее время – *R. conorii subsp. caspii*). Изучены биологические и генетические характеристики возбудителя,

экология переносчика – клещей *Rhipicephalus pumilio*, эпидемиологические особенности АПЛ и особенности антропогенной трансформации природного очага, клиника и лабораторная диагностика, основные направления профилактики (Макарова В.А., Тарасевич И.В., 1989; Макарова В.А. и др., 1994, а, б; Raoult D., 1992; Ereemeeva M., 1993 и др.).

С использованием молекулярно-генетических методов осуществляется идентификация штаммов риккетсий из очагов КР (коллекция Омского НИИ природно-очаговых инфекций), анализ результатов которой будет представлен в последующих разделах.

Патогенная для человека *R. aeschlimanii* (штамм «Казахстан») была генотипирована в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алма-Атинской области Казахстана (Shrynov S. et al., 2004). В предыдущие десятилетия на этих территориях зарегистрированы случаи КР. В дальнейшем эта риккетсия была выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* (Шпынов С.Н. и др., 2006; Рудаков Н.В. и др., 2006).

Впервые описана новая риккетсия – *R. tarasevichiae*, названная в честь академика Ирины Владимировны Тарасевич. Определена высокая инфицированность клещей *I. persulcatus* этим микроорганизмом на ряде территорий России (Shrynov S. et al., 2003). Изолировано на культурах клеток Vero 14 штаммов, восемь из них депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур (Рудаков Н.В. и др., 2006).

Три новых генотипа риккетсий, генетически связанных с *R. massiliae*, впервые описанных в Астраханской области (*R. sp. RpA4*) и Республике Алтай (*R. sp. DnS14, R.sp. DnS28*) Е.Б. Рыдкиной при нашем участии (Rydkina E. et al., 1999), были в дальнейшем выявлены в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана (Шпынов С.Н. и др., 2004, 2005; Shrynov S. et al., 2006 и др.).

Указанные генотипы описаны как новый вид риккетсий группы КПЛ *Rickettsia raoultii sp.nov.* (Mediannikov O. et al., 2008). Установлено, что *R. raoultii* (*RpA4, DnS14, DnS28*) широко распространена в Европе (Россия, Франция, Испания,

Германия, Португалия, Венгрия, Польша), встречается также в Азии и Северной Африке (Шпынов С.Н. и др., 2003, 2004, 2005; Parola P. et al., 2009; Oteo J.A. et al., 2006; Selmi M. et al., 2009; Sreter-Lancz Z. et al., 2006; Dautel H. et al., 2006; Chmielewski T. et al., 2009; Vitorino L. et al., 2007; Sarih M. et al., 2008).

Патогенность этих генотипов риккетсий для человека окончательно не установлена, однако выяснена их вероятная роль в возникновении синдрома TIBOLA/DEBONEL. В настоящее время роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных (Ibarra V. et al., 2006; Parola P. et al., 2009).

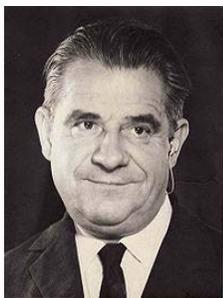
Штаммы всех трех генотипов *Rickettsia raoultii* были выделены и изучены с использованием моделирования естественного цикла метаморфоза переносчиков и культивирования на клеточных линиях Vero (Samoylenko I. et al., 2006). Девять штаммов *Rickettsia raoultii* депонировано во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

Лихорадку Ку как самостоятельную форму описал в 1937 году в Австралии (Южный Квинсленд) Е.Н. Derrick, наблюдавший в 1935 году случаи заболевания среди фермеров и рабочих мясных фабрик. Он и предложил название «лихорадка Q» (от англ. *queri* – неясный) для выявленного в городе Брисбен заболевания. Возбудитель лихорадки Ку – *Coxiella burnetii* (первоначально *Rickettsia burnetii*) был открыт австралийскими учеными Derrick E., Burnet F., Freeman M. в 1937 году. Риккетсиозную природу заболевания установили Ф.М. Бернет и М. Фриман (1939). Независимо от австралийских исследователей в США Davis G.E. and Cox H.R. выделили фильтрующийся агент из клещей-переносчиков ПЛСГ *D. andersoni* и доказали его риккетсиозную природу (1938). Ф.М. Бернет и М. Фриман (1939) показали идентич-



Edward H. Derrick

ность выделенных в Австралии и Америке агентов. Позднее Philip (1947, 1948) выделил этот микроорганизм в отдельный род *Coxiella* (*Coxiella burnetii*), названный в честь Н.Р. Сох.



*Михаил Петрович
Чумаков*



Frank M. Burnet

В 1952 году М.П. Чумаков с соавторами расшифровал этиологию термезской (среднеазиатской) лихорадки в Узбекистане. Он идентифицировал возбудитель, выделенный из крови больного Т.А. Шифриным в Термезе. К 1954 году были получены достоверные сведения о наличии лихорадки Ку в СССР.

1. ОБЩАЯ РИККЕТСИОЛОГИЯ

1.1. ЭКОЛОГИЯ И ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ РИККЕТСИЙ

Термин «риккетсии», введенный Н. da Rocha-Lima (1916) в честь американского исследователя Н.Т. Ricketts, объединяет обширную группу граммотрицательных внутриклеточных микроорганизмов, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими. Риккетсии имеют ряд общих свойств:

- а) являются облигатными внутриклеточными паразитами;
- б) не способны к росту на бактериологических питательных средах;
- в) их биология связана с паразитизмом у членистоногих (клещи, вши, блохи);
- г) имеют ряд особенностей в строении, размножении, биохимических, генетических и иммунобиологических характеристиках;
- д) вызываемые риккетсиями заболевания (риккетсиозы) характеризуются своеобразием клиники и эпидемиологии;
- е) требуют специализированных методов изучения (риккетсиологических).

Изначально таксономия и классификация риккетсий основывались на изучении фенотипических характеристик. Учитывали морфологические и тинкториальные свойства, внутриклеточную локализацию, температурный оптимум культивирования в развивающихся куриных эмбрионах, восприимчивость лабораторных животных (морские свинки, белые мыши), антигенные характеристики, а также географическое распространение и специфические связи с переносчиками.

Результаты, полученные при изучении гена, кодирующего 16S рРНК, представителей порядка *Rickettsiales*, позволили внести некоторые изменения в классификацию, представленную в Bergey's Manual. Порядок *Rickettsiales* сохранил свое место в альфа-подклассе *Proteobacteria*, однако реклассификация коснулась некоторых родов и видов. Три представителя этого

порядка (*Rickettsiella grilli*, *Coxiella burnetii* и *Wolbachia persica*) были перемещены к гамма- *Proteobacteria* (Weisburg W.G. et al., 1989; Roux V. et al., 1997). Рода *Rochalimaea* и *Grahamella* были перемещены в род *Bartonella*, который убран из порядка *Rickettsiales* (Brenner D.J. et al., 1993; Birtles R.J. et al., 1995).

Генетические исследования свидетельствуют об эволюционном родстве риккетсий и митохондрий эукариотов, наличии у них общего предшественника, давшего начало митохондриям, что сыграло определяющую роль в возникновении эукариотического мира (Емельянов В.В. и Спицин Б.В., 1999; Andersson S. G. E. et al., 1998 и др.). Митохондрии и современные риккетсии имеют ряд общих свойств (структура генома, морфология, аэробный тип дыхания и особенности метаболизма).

Ранее термин «риккетсии» в русскоязычной литературе применяли ко всем представителям порядка *Rickettsiales*, в настоящее время это слово применяют преимущественно к микроорганизмам, относящимся к семейству *Rickettsiaceae*, в ряде случаев более узко – к представителям рода *Rickettsia*. Коксиеллез исторически относят к риккетсиям, однако по современной таксономии они являются не альфа-, а гамма-протеобактериями.

Порядок *Rickettsiales* класса *Proteobacteria* домена *Bacteria* включает в настоящее время α1 протеобактерии, входящие в три семейства: *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*), *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma*, *Aegyptianella*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*) и *Holosporaceae* (род *Holospora*). В него включено также шесть родов с неопределенным местоположением (*Caedibacter*, *Lyticum*, “*Odyssella*”, *Pseudocaedibacter*, *Symbiotes* и *Tectibacter*).

Таксономия *Rickettsiales*

Изучение структуры генов рРНК позволило провести разделение клеточных форм жизни на три домена (царства) – *Archaea*, *Eukaria* и *Bacteria* (Woese C.R. et al., 1990). Только среди представителей царства *Archaea* к настоящему времени не выявлено представителей, вызывающих заболевания человека (рис. 1.1) (Pace N.R., 1997; Eckburg P.V., 2003).

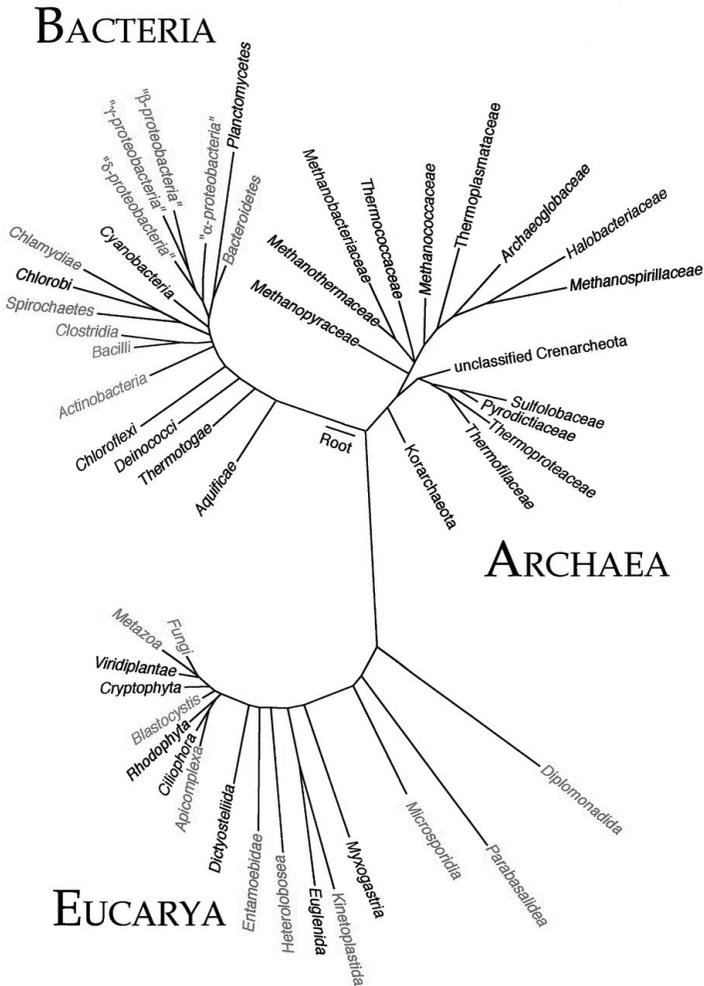


Рис. 1.1. Универсальное филогенетическое древо, основанное на сравнении секвенсов малой субъединицы рРНК

По установленной Карлом Линнеем (Von LINNÉ) бинарной номенклатуре каждый вид прокариотического организма должен быть включен в род. Род является категорией последовательно более высоких разрядов: подтриба, триба, подсемья, семья, подпорядок, порядок, подкласс, класс, тип (или филум)

и царство (или империя) (табл. 1.1). Разряды подтриба и триба выведены из употребления. Категории тип (или филум) и царство (или империя) не поддерживаются «Rules *Bacteriological Code*» (1990 Revision) (Lapage S.P. et al., 1992).

В настоящее время два домена (domain) прокариот разделены на 26 типов (филий), два из которых находятся в пределах *Archaea* и 24 типа образуют домен *Bacteria*.

Таблица 1.1

Номенклатура риккетсий

Категория (рус.)	Категория (лат.)	Таксон
Домен	Domain	<i>Bacteria</i>
Царство	Empire	<i>Eubacteria</i>
Тип (филум)	Phylum	<i>Proteobacteria</i>
Класс	Class	<i>Alphaproteobacteria</i>
Порядок	Order	<i>Rickettsiales</i>
Семейство	Family	<i>Rickettsiaceae</i>
Род	Genus	<i>Rickettsia</i>
Вид	Species	<i>Rickettsia prowazekii</i>

Тип *Proteobacteria* (*Phylum BXII*) состоит из пяти классов: *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Deltaproteobacteria* и *Epsilonproteobacteria*.

Класс *Alphaproteobacteria* (*Class I.*) включает семь порядков (*Order*):

Order I. Rhodospirillates состоит из двух семейств.

Order II. Rickettsiales состоит из трех семейств.

Order III. Rhodobacterales состоит из одного семейства, включающего 33 рода.

Order IV. Sphingomonadales представлен одним семейством, состоящим из 12 родов.

Order V. Caulobacterales образован четырьмя семействами.

Order VI. Rhizobiales включает в себя 11 семейств.

Order VII. Parvularculales состоит из одного семейства, образованного всего лишь одним родом, включающим один вид, описанный в 2003 году.

Порядок *Rickettsiales* включает три семейства: *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*), *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma*, *Aegyptianella*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia* и

Xenohaliotis. Род *Cowdria* утратил свое значение, так как единственный представитель *Cowdria ruminantium* переведен в род *Ehrlichia* и *Holosporaceae* (род *Holospora*). В него включено также шесть родов с неопределенным местоположением (*Caedibacter*, *Lyticum*, “*Odyssella*”, *Pseudocaedibacter*, *Symbiotes* и *Tectibacter*) (табл. 1.2).

Идентификация филогенетического положения прокариот, в том числе «некультивируемых», развивается на основе изучения нуклеотидных последовательностей 16S рибосомальной РНК.

Таблица 1.2

Семейства и рода, составляющие порядок *Rickettsiales*

	<i>Family</i>	<i>Genus</i>	<i>Вид</i>
Order Rickettsiales	<i>Rickettsiaceae</i>	<i>Rickettsia</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>
		<i>Orientia</i>	<i>Orientia tsutsugamushi</i>
	<i>Anaplasma- taceae</i>	<i>Anaplasma</i>	<i>Anaplasma marginale</i>
		<i>Aegyptianella</i>	<i>Aegyptianella pullorum</i>
		<i>Ehrlichia</i>	<i>Ehrlichia canis</i>
		<i>Neorickettsia</i>	<i>Neorickettsia helminthoeca</i>
		<i>Wolbachia</i>	<i>Wolbachia pipientis</i>
		<i>Xenohaliotis</i>	« <i>Candidatus Xenohaliotis californiensis</i> »
	<i>Holosporaceae</i>	<i>Holospora</i>	<i>Holospora undulata</i>
		Рода с неопределенным местоположением	
		<i>Caedibacter</i>	<i>Caedibacter taeniospiralis</i>
		<i>Lyticum</i>	<i>Lyticum flagellatum</i>
		“ <i>Odyssella</i> ”	« <i>Candidatus Odyssella thessalonicensis</i> »
		<i>Pseudocaedibacter</i>	<i>Pseudocaedibacter conjugatus</i>
		<i>Symbiotes</i>	<i>Symbiotes lectularius</i>
		<i>Tectibacter</i>	<i>Tectibacter vulgaris</i>

Секвенирование, ставшее рутинной процедурой, и возможность идентификации нуклеотидной последовательности в GenBank через Интернет сделали этот подход основным при определении родовой принадлежности микроорганизмов. Установление видовой принадлежности оценивают по степени гомологии ДНК-ДНК, с депонированными нуклеотидными последовательностями. К достоинствам созданной филогенети-

ческой системы относится почти полная согласованность результатов, получаемых в разных лабораториях.

Внедрение комплекса молекулярно-биологических и филогенетических методов позволило существенно пересмотреть представление о систематике риккетсий. Применение ПЦР-секвенирования, в особенности при изучении гена, кодирующего 16S рРНК (Weisburg W.G. et al., 1989), обосновало изменения таксономической классификации внутриклеточных бактерий, классификация которых была построена на ограниченном количестве фенотипических критериев. Применение новых молекулярных технологий (секвенирование) произвело революцию в изучении генов и генома и позволило представить филогенетическую позицию изучаемых объектов. Результаты, полученные при изучении гена, кодирующего 16S рРНК представителей порядка *Rickettsiales*, позволили внести некоторые изменения в классификацию, представленную в Bergey's Manual.

Порядок *Rickettsiales* сохранил свое место в альфа-классе *Proteobacteria*, однако реклассификация коснулась некоторых его представляющих родов, не говоря об изменениях, коснувшихся таксономии отдельных видов бактерий. Первоначально три представителя этого порядка (*Rickettsiella grilli*, *Coxiella burnetii* и *Wolbachia persica*) были перемещены в гамма-*Proteobacteria* (Weisburg W.G. et al., 1989; Roux V. et al., 1997). Далее рода *Rochalimaea* и *Grahamella* были перемещены в род *Bartonella*, который был убран из порядка *Rickettsiales* (Brenner D.J. et al., 1993; Birtles R.G. et al., 1995). В настоящее время этот порядок представлен следующими родами: *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* и *Wolbachia*.

Изначально род *Rickettsia* подразделялся на три группы: СТ, КПЛ и цуцугамуши (с единственным представителем *R. tsutsugamushi*) (Weiss E. and Moulder J.W., 1984). Разделение на эти группы исторически основывалось на фенотипических критериях. Классификация претерпела значительные изменения в результате анализа нуклеотидных последовательностей, полученных при секвенировании гена 16S рРНК всех известных риккетсий. Позиция *R. tsutsugamushi*, единственного представителя группы цуцугамуши, являвшейся достаточно

удаленной, оправдало дальнейшее перемещение в новый род *Orientia* как *O. tsutsugamushi* (Tamura A. et al., 1995). В дополнение к этому предложено создать новую группу внутри рода *Rickettsia*, включающую *R. canadensis*, *R. bellii* и *AB bacterium* (Stochard D.R. and Fuerst P.A., 1995).

Однако настоящая таксономическая классификация является дискуссионной и не окончательной. Ряд исследователей (Fuxelius H.-H. et al., 2007; Gillespie J.J. et al., 2007, 2008) на основании анализа полноразмерных геномов выделяет в роде *Rickettsia* четыре группы: предковую группу (*R. bellii* и *R. canadensis*), группу тифа (*R. prowazekii* и *R. typhi*), группу пятнистой лихорадки (*R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. conorii* и др.) и промежуточную, или переходную группу (*R. akari*, *R. australis* и *R. felis*).

При изучении риккетсий наиболее применяемыми генами являются: ген, кодирующий 16S рРНК, ген *gltA*, гены *ompA* и *ompB*, а также применяемый с недавних пор «gene D» (Roux V., Raoult D., 1997; Roux V. et al., 1997; Fournier P.-E. et al., 1998; Roux V. and Raoult D., 2000; Sekeyova S. et al., 2001).

Ген, кодирующий 16S рРНК, является первым геном, секвенированным в риккетсиальном геноме. Поскольку этот пан-бактериальный ген присутствует у всех прокариотов, определение его первичной структуры позволяет изучать степень гомологии микроорганизмов, строить филогенетические деревья и изучать их эволюционные связи. Сравнение этого гена у изучаемых риккетсий позволило провести их филогенетический анализ. Нуклеотидные последовательности всех изученных риккетсий имели высокую степень гомологии по этому гену – от 99,9 до 97,2 % (Roux V., Raoult D., 1997, Roux V. et al., 1997). Именно по этой причине применение данных секвенсов 16S рРНК наиболее целесообразно при осуществлении филогенетического анализа внутри таксономических категорий от рода и выше.

Для осуществления подобной задачи внутри рода *Rickettsia* более информативным является применение данных, полученных при секвенировании гена *gltA* (цитратсинтазы), где степень гомологии между видами риккетсий составила от 99,9 до 86,2 %. Как известно, цитратсинтаза является компонентом почти всех

живых клеток и ферментом главного цикла метаболизма – цикла лимонной кислоты, играющей ключевую роль в выработке энергии и обеспечении важнейших биосинтетических метаболитов. Изучение нуклеотидных последовательностей гена *gltA* и дальнейший филогенетический анализ среди представителей родов *Rickettsia* (Roux V. et al., 1997), *Ehrlichia* (Inokuma H. et al., 2001) и *Bartonella* (Birtles R.J. et al., 1995; Joblet et al., 1995) показал более высокую вариабельность данного гена, чем гена 16S рРНК. Следовательно, такой инструмент позволяет находить большие различия среди близкородственных видов.

В настоящее время этот инструмент применяется для изучения практически всех риккетсий и в некоторых случаях является наиболее адекватным, когда применение других генов для выявления и изучения риккетсий не дает удовлетворительных результатов (*ompA*, *ompB* и «gene D»), а применение гена, кодирующего 16S рРНК, при первичной идентификации риккетсий в членистоногих сопряжено с высокой вероятностью контаминации.

В связи с невозможностью амплифицировать ген *ompA* у представителей группы СТ его применение ограничивается пределами группы КПЛ, где степень гомологии между видами риккетсий оценивается от 99,9 до 94,9 %. Сопоставление секвенсов *gltA* и *ompA* генов позволило установить области их оптимального применения среди представителей рода *Rickettsia* (рис. 1.2) (Raoult D., Roux V., 1997). Применение гена *ompA* наиболее оправданно при изучении риккетсий группы КПЛ.

Наиболее эффективно применение гена *gltA* в качестве гена-мишени для изучения филогенетической позиции риккетсий группы СТ, *R. helvetica*, кластера *R. australis* – *R. akari*, а также кластера *R. canadensis*. Филогенетический анализ риккетсий, выполненный на основании сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК гена, позволил подтвердить эволюционное единство риккетсий (Stochard D.R. and Fuerst P.A., 1995). В то же время результаты сравнения этих нуклеотидных последовательностей подтвердили, что *R. canadensis*, *R. bellii*, и АВ bacterium располагаются в эволюционном отношении за пределами обеих – СТ и КПЛ групп и появились до разделения риккетсий на эти две группы, что согласуется

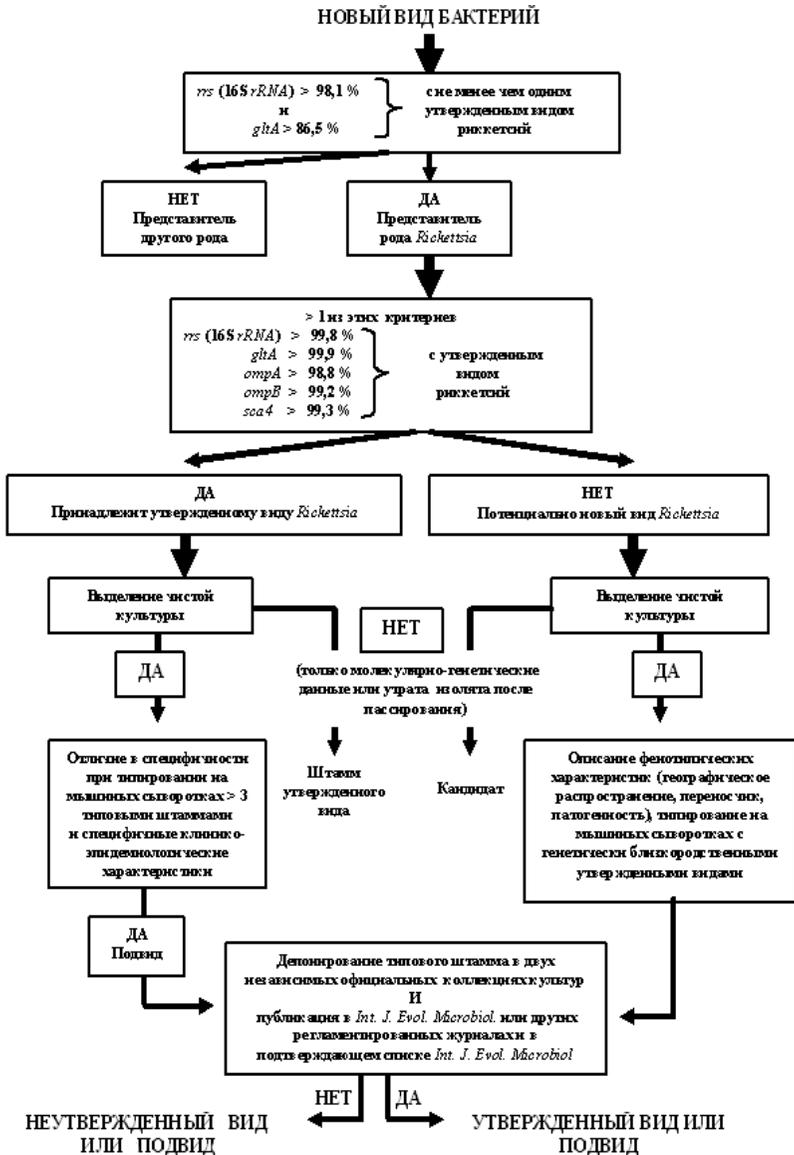


Рис. 1.2. Таксономическая схема для классификации риккетсий до уровня рода и вида

с гипотезой Stochard D.R. и Fuerst P.A (1995); группа СТ содержит только *R. prowazekii* и *R. typhi*; экологически связанные с иксодовыми клещами *R. helvetica* и *R. australis* и гамазовыми клещами *R. akari*, филогенетически близкие кластеру риккетсий группы КПЛ. В пределах группы КПЛ риккетсии могут быть подразделены на четыре подгруппы: *R. rickettsii*, *R. massiliae*, *R. akari* и *R. helvetica*.

В настоящее время для классификации риккетсий наибольшее значение имеют методы геносистематики. Ad Hoc Committee for Re-Evolution of the Species Definition in Bacteriology (Int. J. Syst. Evol. Microbiol, 2002, N 52. – P. 1043–1047) для этих целей считает необходимым определение нуклеотидных последовательностей не менее пяти генов, включая кодирующие основные белки.

Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16S rRNA и цитратсинтазу (*gltA*), *Rickettsia* – специфические *OmpA* и *OmpB* гены и ген D, кодирующие поверхностные, высокомолекулярные белки *rOmpA* (190КД) и *rOmpB* (120 КД), PS120 (термостабильный цитоплазмальный белок) соответственно. Конкретные критерии для дифференциации риккетсий на уровне рода, вида и группы приведены в работе Fournier P.-E. et al. (2003) (рис. 1.3). Эти критерии могут быть использованы для официального описания риккетсии как нового вида только при наличии изученных изолятов (Raoult D. et al., 2005).

В соответствии с этими критериями *R. sp.BJ-90* и *R. mongolotimonae* относятся к виду *R. sibirica*, в котором выделяют подвиды *R. sibirica subsp. sibirica*, *R. sibirica subsp. BJ-90*, *R. sibirica subsp. mongolotimonae*.

С появлением молекулярной классификации многие недавно описанные виды риккетсий были первоначально идентифицированы генетически до их культивирования в лаборатории. Как и в случаях с другими бактериями, риккетсиям присваивается статус «Candidatus», если были изучены свойства их генома, но не были изучены их фенотипические характеристики.

Применение подходов молекулярной классификации, таких как соотношение G/C в ДНК (32–33 % для риккетсий группы КПЛ и 29 % для группы СТ) и ДНК/ДНК реассоциация

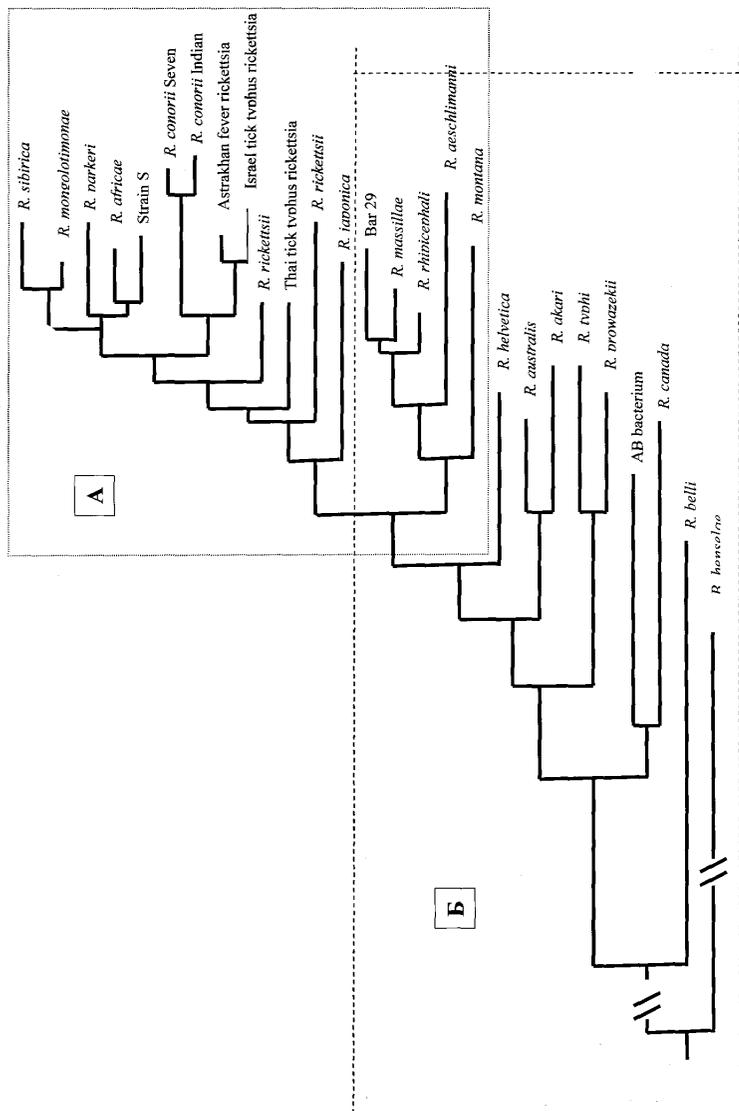


Рис. 1.3. Дендрограмма представителей рода *Rickettsia* при изучении генов *ompA* (А) и *gltA* (Б) (Raoult D., Roux V., 1997)

(Weyne et al., 1987), является возможным применительно к риккетсиям, однако имеет определенные сложности. Секвенирование генов или их фрагментов нашло более широкое применение среди методов идентификации риккетсиальных изолятов (Roux V., Raoult D., 1995; Roux V. et al., 1997; Fournier P.-E. et al., 1998; Roux V., Raoult D., 2000; Sekeyova S. et al., 2001). Однако неофициальные правила, применяемые в классификации этих бактерий, в части определения статуса родов и видов часто приводили к путанице.

Применительно к собственно бактериям считалось, что различные штаммы принадлежат к одному виду, если они имеют 70 и более процентов гомологии ДНК (Wayne L.G. et al., 1987). Но уровень гомологии 70 % является относительным. Например, *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica* и *R. montanensis* на основании этого критерия были бы отнесены к одному виду (Walker D., 1988, 1989). Это обстоятельство привело к попытке пересмотреть таксономические правила, применяемые к риккетсиям, чтобы разъяснить статус всех в настоящее время известных риккетсий и разработать руководящие принципы для классификации и наименования риккетсиальных изолятов. В частности, было предложено секвенировать последовательности генов риккетсиальных изолятов уже изученных риккетсий (Raoult D., et al., 2005).

Для прохождения процедуры описания нового вида риккетсий необходимо изолировать оригинальный микроорганизм, изучить его фенотипические признаки и генотипические характеристики, и в завершение описание нового вида должно быть опубликовано предпочтительно в *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* или в *Int. J. Syst. Bacteriol.*

Необходимым требованием является депонирование изолированных штаммов в двух коллекциях, официально признанных World Data Centre for Microorganisms. Эти правила должны исключить прецедент официального описания некультивируемых видов, как, например, *R. peacockii*. Такие риккетсии должны быть классифицированы как *Candidatus «Rickettsia sp.»*. Одним из современных подходов стало мультимолусное секвенирование, как показано Fournier P.-E. et al. (2003) (рис. 1.4).

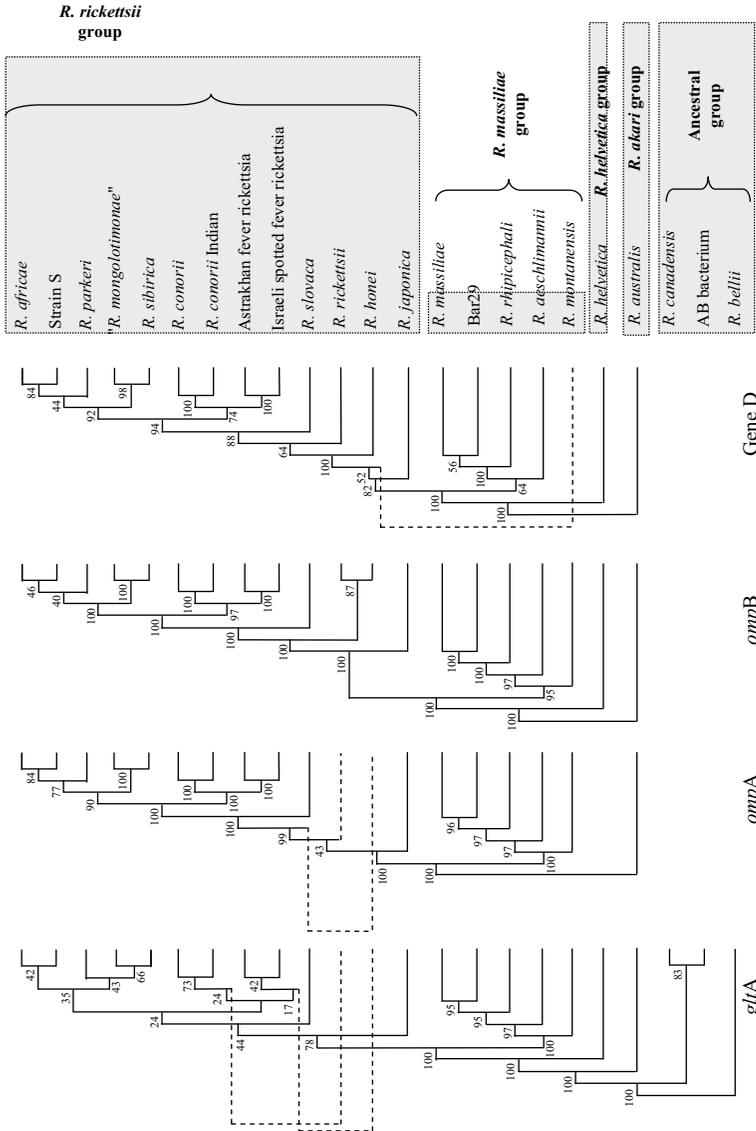


Рис. 1.4. Результаты сравнения множественного секвенирования генов в таксономии риккетсий (Fournier P.-E. et al., 2003)

Общая характеристика рода *Rickettsia*

Семейство *Rickettsiaceae* включает представителей двух родов – *Rickettsia* и *Orientia*.

Среди микроорганизмов порядка *Rickettsiales* особое место занимает род *Rickettsia*, включающий наибольшее число патогенных для человека видов. В составе рода традиционно выделяли две группы – КПЛ и сыпного тифа (СТ). В дополнение к этому предложено создать новую группу внутри рода *Rickettsia*, включая *R. canadensis*, *R. bellii* и *AB bacterium* (Stochard D.R. and Fuerst P.A., 1995). Содержание Г + Ц в ДНК исследованных видов – 30–32,5 мол.%. Типовой вид – *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima, 1916 (риккетсия Провачека).

В таблице 1.3 представлены основные фенотипические дифференциальные признаки представителей трех основных групп видов семейства *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*).

В настоящее время для классификации риккетсий наибольшее значение имеют методы геносистематики. Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16S rRNA и цитратсинтазу (*gltA*), *Rickettsia* – специфические *OmpA* и *OmpB* гены, кодирующие поверхностные, высокомолекулярные белки *rOmpA* (190КД) и *rOmpB* (120 КД), ген D (термостабильный цитоплазмальный белок PS120) соответственно (Roux V., Raoult D., 1995; Roux V. et al, 1997; Fournier P.-E. et al., 1998; Roux V. and Raoult D., 2000; Sekeyova S. et al., 2001).

В соответствии с разработанными критериями фенотипической и генетической идентификации в настоящее время List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Genus *Rickettsia* включает 27 видов риккетсий (<http://www.bacterio.cict.fr/qr/rickettsia.html>). 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. slovacae* (1998), *R. tamurae* (2006).

R. monacensis была описана как вид в 2002 г. (J. Simser et al.), но в официальный перечень пока не включена.

Таблица 1.3

Дифференциация групп видов семейства *Rickettsiaceae*

Группа	Группа сыпного тифа рода <i>Rickettsia</i>	Группа пятнистой лихорадки рода <i>Rickettsia</i>	Под <i>Orientia</i>
Виды (не включены <i>R. canadensis</i> и <i>R. parkeri</i>)	1. <i>R. prowazekii</i> 2. <i>R. typhi</i>	3. <i>R. rickettsii</i> 4. <i>R. sibirica</i> 5. <i>R. conorii</i> 6. <i>R. australis</i> 7. <i>R. akari</i>	8. <i>O. Trutsugamushi</i>
1. Внутриклеточная локализация			
- цитоплазма	+	+	+
- ядро	-	+	-
2. Культивирование в куриных эмбрионах (оптим. t, °C)	35	32–34	35
максим. титр перед гибелью эмбр. через 24–72 час. после гибели	+	-	+
	-	+	-
3. Число дней для образования бляшек на монослоях кур. эмбр.	8–10	5–8	11–17
4. Величина бляшек, мм	1	2–3	1
5. Восприимчивость морской свинки*	+++	+++	+ или ++
6. Восприимчивость белой мыши	+(1)	+(3–5)	+++
7. Специфический Аг в РСК, растворимый экстраг. эфиром:	++(2)	++(6) +++ (7)	
- групповой, удовлетворительно	+	+	-
- групповой, неудовлетворительно	-	-	+
8. Корпускулярный антиген			
- видовой	+	+	+
- типовой	-	-	+

* Только лихорадка – *R. prowazekii*, лихорадка и отек мошонки – *R. typhi*, *R. conorii*, *R. australis*, *R. akari*, лихорадка и некроз – *R. rickettsii* и *R. sibirica*. Цифры в скобках – номера видов.

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 (рис. 1.5).

К настоящему времени к риккетсиям группы СТ отнесены два вида риккетсий – *Rickettsia prowazekii* и *R. typhi*, к группе

предшественников – *R. canadensis*, *R. bellii* и *Candidatus R. tarasevichiae*, остальные виды – к группе КПЛ. Количество риккетсий группы КПЛ, имеющих статус вида, постоянно увеличивается. К ним относятся:

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

– новые патогены (семь видов) – *R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. slovacca*, *R. parkeri*, *R. monacensis*, *R. helvetica*, *R. Raoultii*;

– риккетсии с недоказанной патогенностью для человека (восемь видов) – *R. andeanae*, *R. asiatica*, *R. hoogstraalii*, *R. massiliae*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali*, *R. Tamurae*;

– кандидаты в новые виды *Candidatus R. amblyommii*, *Candidatus R. barbariae*, *Candidatus R. cooleyi*, *Candidatus R. kellyi* (новый патоген), *Candidatus R. principis*, *Candidatus R. rioja* (новый патоген), *Candidatus R. tasmanensis*.

Следовательно, к настоящему времени известно 16 видов патогенных риккетсий группы КПЛ, восемь видов с недоказанной патогенностью и как минимум семь кандидатов в новые виды, из них два – с доказанной патогенностью для человека.

R. rickettsii – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) в Америке, *R. conorii* – возбудитель марсельской (средиземноморской) лихорадки в странах Средиземноморского бассейна, *R. sibirica* – возбудитель клещевого риккетсиоза (клещевого сыпного тифа) в азиатской части России, Казахстане, Монголии и Китае, *R. africae* – в Африке. *R. slovacca* – возбудитель синдрома TIBOLA (DEBONEL) в Европе, *R. honei* – возбудитель лихорадки острова Флиндерс (выявлен также в Азии и Америке), *R. japonica* – возбудитель японской пятнистой лихорадки, *R. australis* – возбудитель австралийского клещевого риккетсиоза, *R. akari* – возбудитель осповидного, или гамазового 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. massiliae*, *R. rhipicephali*, *R. montanensis*, *R. parkeri*, *R. peacockii*,

R. heilongjiangensis (Китай, Россия). Из них не установлена патогенность для человека только у *R. massiliae*, *R. montanensis*, *R. parkeri*, *R. peacockii*.

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

Рис. 1.5. Основные виды и подгруппы рода *Rickettsia*

К патогенным для человека микроорганизмам порядка *Rickettsiales* относятся также представители семейства *Anaplasmaceae* – *Neorickettsia sennetsu* (возбудитель лихорадки сеннетсу в Японии), *Ehrlichia chaffeensis* и *E. ewingii* (возбуди-

тели моноцитарного эрлихиоза человека – МЭЧ, в России к ним также относят *E. muris*), *Anaplasma phagocytophila* (возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека – ГАЧ).

Возбудитель лихорадки цуцугамуши – *Orientia tsutsugamushi* (ранее *Rickettsia tsutsugamushi*) реклассифицирован из группы цуцугамуши рода *Rickettsia* в самостоятельный род *Orientia*. Ранее входил в состав рода *Rickettsia* на правах серогруппы. Отмечена выраженная генетическая и антигенная гетерогенность возбудителя, наличие как минимум трех основных его типов – Gilliam, Karp, Kato. Выявлены также антигенные типы Shimokoshi, Kawasaki, Kukori. Все они вызывают одну нозологическую форму (лихорадку цуцугамуши). Ориенции различных антигенных типов различаются между собой по антигенной структуре больше, чем *R. prowazekii* от *R. typhi*. Ориенции не имеют антигенных связей с риккетсиями групп КПЛ и сыпного тифа (Кулагин С.М., Тарасевич И.В., 1972).

Патогенные риккетсии по существующей таксономии отнесены в царстве прокариотов к отделу *Gracilicutes*, классу *Proteobacteria*, порядку *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*.

Coxiella (ранее *Rickettsia*) *burnetii* относится к классу гамма-протеобактерий, порядку *Legionellales*, семейству *Coxiellaceae*, роду *Coxiella*.

Морфологические и тинкториальные свойства

Риккетсии – мелкие плеоморфные микроорганизмы от кокковидных до палочковидных, иногда нитевидные, однако чаще короткие палочки 0,3–0,6х0,8–2,0 мкм, у некоторых видов длиной до 4 мкм перед делением клеток. Размножение риккетсий происходит бинарным делением вегетативных форм. Жгутиков и капсул нет, на электронных микрофотографиях клеток, подвергнутых минимальным лабораторным манипуляциям, виден внешний слой аморфного материала.

Риккетсии – грамтрицательные микроорганизмы, они плохо окрашиваются обычными анилиновыми красителями. Удерживают основной фуксин при окрашивании по методу Gimenez (1964). В России чаще применяют модификацию окраски по П.Ф. Здродовскому, рекомендовавшему в связи с

наличием большого количества липидов использование карболового фуксина.

Окраска риккетсий по методу Здродовского

1. Окрашивают мазок разведенным фуксином Циля (10–15 капель на 10 мл дистиллированной воды) в течение пяти минут, промывают водой.

2. Обрабатывают мазок 0,5 %-ным раствором лимонной кислоты или 0,01 %-ным раствором хлористоводородной кислоты. Промывают водой.

3. Окрашивают метиленовым синим в течение одной минуты.

4. Промывают водой, высушивают препарат.

Риккетсии по методу Здродовского окрашиваются в красный цвет, цитоплазма клеток, в которых они паразитируют, – в голубой, ядра клеток – в синий (рис. 1 на цв. вкл.).

Наиболее полно морфологические типы на примере риккетсий Провачека описаны П.Ф. Здродовским и Е.М. Голиневич (1972), которые выделили обозначенные латинскими буквами четыре морфотипа – a, b, c и d.

Тип a, или **кокковидные** риккетсии, в виде очень мелких овоидов или эллипсоидов (очень мелкие «коккобациллы») диаметром менее или около 0,5 мкм, часто образующие диплоформы (гантели) и изредка цепочки, а иногда округлые конгломераты (колонии со смытым узором). Формы эти характерны для интенсивного риккетсиоза вшей и легочного риккетсиоза мышей в стадии максимальной инфекции, особо типичны для интенсивного риккетсиоза музеровского типа (легочный и перитонеальный риккетсиоз у мышей, риккетсиоз куриных эмбрионов).

Тип b, или **палочковидные** (короткие палочковидные) риккетсии, в виде нежных коротких палочек диаметром около 1–1,5 мкм. Формы характерны для легочного риккетсиоза мышей в стадии, предшествующей максимуму (72 часа), обычны для интенсивного легочного риккетсиоза кроликов, риккетсиоза влагалищной оболочки морских свинок и кроликов, а также для интенсивного риккетсиоза куриных эмбрионов и, наконец, обнаруживаются в случае смертельного или особо интенсивного

брюшинного риккетсиоза у морских свинок и кроликов. Обычны при интенсивных риккетсиозах группы КПЛ.

Tun c, или **бациллярные** (длинные палочковидные) риккетсии в виде удлинённых и обычно изогнутых тонких палочек размером до 3–4 мкм. Эти формы, довольно обычные для начального периода риккетсиозов вообще, нередко встречаются при умеренном брюшинном риккетсиозе у морских свинок и характерны для слабого риккетсиоза куриных эмбрионов. Нередко встречаются при умеренных риккетсиозах из группы КПЛ.

Tun d, или **нитевидные**, мицеллярные риккетсии в виде длинных, нередко гигантских, причудливо изогнутых нитей, напоминающих крупные спириллы размером 10–20–40 мкм и больше. Это своеобразная форма риккетсий, обычно встречающаяся в ранних фазах риккетсиозов в легких у мышей и в кишечнике у вшей, кроме того, особо характерна для умеренного риккетсиоза брюшины у морских свинок и кроликов, а также обычна для слабо выраженного легочного риккетсиоза кроликов; очень часто эти формы обнаруживаются и при риккетсиозе куриных эмбрионов.

Все рассматриваемые формы риккетсий Провачека дают характерную для них внутриклеточную локализацию в цитоплазме при всех разновидностях риккетсиозов.

Риккетсии группы КПЛ характеризуются способностью размножаться не только в цитоплазме пораженных клеток, но и в их ядрах (рис. 2 на цв. вкл.). Впервые такое внутриядерное размножение было обнаружено Wolbach S.B. (1919) у возбудителя ПЛСГ – *R. rickettsii*. В дальнейшем способность поражать ядра инфицированных клеток была показана для *R. conorii* (Hass G. M., Pinkerton H., 1936), *R. sibirica* (Голиневич Е.М., 1949) и *R. akari* (Васильева Л.В., 1950). Е. М. Голиневич пишет применительно к *R. sibirica*: «Наши штаммы во всех случаях обнаруживали способность размножаться внутриядерно, что мы постоянно наблюдали в мазках из tunica vaginalis зараженных свинок. Риккетсии в ядрах пораженных клеток в отличие от внутриклеточных риккетсий обычно встречаются в виде конгломератов или «колоний» (1–2–3 в ядре), заполняющих часть или почти все пораженное ядро».

Что касается морфологии внутриядерных форм риккетсий, то они представляют одиночные или несколько внутриядерных включений округлой или неправильной формы, при окраске по методу П.Ф. Здродовского и Е.М. Голиневич (1972) в виде красных включений в синих ядрах. Могут иметь гомогенную структуру или состоять из отдельных мелких форм, палочковидных палочковидных риккетсий.

Обнаружение внутриядерных форм является дифференциально-диагностическим признаком для риккетсий группы КПЛ, для них также характерно преобладание палочковидных и бациллярных форм риккетсий.

По данным С.А. Гулевской и Н.М. Балаевой (1970), ультратонкое строение риккетсий идентично строению большинства грамотрицательных бактерий. Снаружи расположен микрокапсулярный слой толщиной 10–15 нм, далее выявляется трехслойная мембрана клеточной стенки шириной 8–12 нм; цитоплазма образуется рибосомоподобными гранулами, между которыми обнаруживаются нити ДНК. Электронно-микроскопическое строение риккетсий показано на рисунках 1.6 и 1.7.

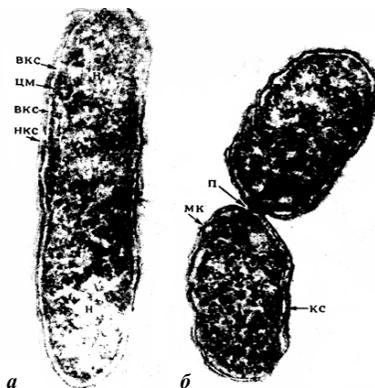


Рис. 1.6. *Rickettsia prowazekii* в культуре ткани

На рис. 1.6 а видны отчетливо внутренний слой (вкс) и наружный слой (нкс) клеточной стенки, представленной трехслойной мембраной, цитоплазматическая мембрана (цм) и ядерное вещество (н). На рис. 1.6 б видны микрокапсула (мк), клеточная стенка (кс) и перегородка (п), делящая клетку как у большинства грамотрицательных бактерий (x 72 000), (x 108 000) соответственно (Авакян А.А., Кач Л.Н., Павлова И.Б., 1972).

О.С. Гудима (1969) при изучении поверхностных структур риккетсий с помощью электронной микроскопии установил наличие у них, как у ряда бактерий, особого рода образований –

волосовидных придатков или фимбрий. С наличием жгутико-подобных образований у *R. sibirica* и *R. conorii*, возможно, связана подвижность (Кокорин И.Н. и Гудима О.С., 1968). В настоящее время подвижность риккетсий связывают с наличием «актиновых хвостов».

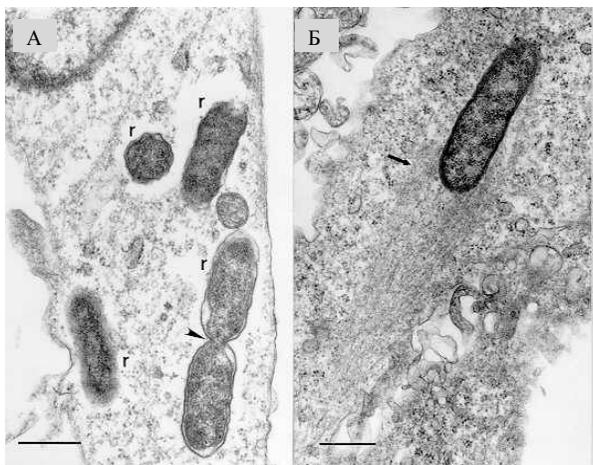


Рис. 1.7. (А) *Rickettsia conorii* (r) в культуре эндотелиальных клеток человека локализуется в цитоплазме. Одна риккетсия (стрелка) в стадии бинарного деления. (В) Эти риккетсии могут активно перемещаться благодаря актиновым хвостам (стрелка). Bars = 0.5 μ m
<http://intranet.tdmu.edu.ua/data/cd/disk2/ch038.htm>

У ряда видов риккетсий отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм (Гудима О.С., 1976 и др.). Вегетативные формы риккетсий Провачека в куриных эмбрионах, вшах, культурах клеток и в организме белых мышей имеют поперечный размер от 250 до 400 нм. 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 её структуре 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.

Устойчивость риккетсий к факторам внешней среды, физическим и химическим воздействиям

Вопрос об устойчивости риккетсий имеет важное биологическое и эпидемиологическое значение, должен учитываться при экспериментальных работах в риккетсиологических лабораториях, дезинфекционных работах, в эпидемиологической и клинической практике, работе патологоанатомов. Особо это касается биологических выделений членистоногих (фекалии вшей, блох, клещей) и лабораторных животных.

Большинство риккетсий являются нестойкими микроорганизмами в обычных условиях. Исключение представляют коксиеллы Бернета, обладающие высокой устойчивостью к действию многих физических и химических факторов, что имеет существенное эпидемиологическое значение («пылевая» инфекция).

Среди условий, определяющих длительность выживания риккетсий в жидких или полужидких средах содержания, наибольшее значение имеют температура среды и её состав. Благоприятные условия для сохранения («консервации») риккетсий создаются в белковых субстратах при низких температурах, при быстром высушивании. Оптимально вакуумное высушивание (лиофилизация) в сочетании с низкой температурой и последующим хранением под вакуумом в запаянных ампулах.

Сохранность риккетсий при разных температурах

Температурный фактор имеет существенное значение для размножения и сохранения риккетсий. Оптимальные условия для культивирования риккетсий группы КПЛ в культурах клеток и в куриных эмбрионах находятся в пределах 32–35 °С, для риккетсий группы сыпного тифа и коксиелл Бернета – 34–37 °С. Повышение температуры культивирования до

40–41 °С приводит к угнетению риккетсий, дальнейшему повышению температуры, риккетсии малоустойчивы.

Во влажной среде нагревание до 50 °С приводит к гибели *R. prowazekii* и *R. typhi* уже через пять минут (Березнякова В.А., 1952). Быстро инактивируются при 56 °С, при 80 °С – в течение одной минуты, при кипячении – практически мгновенно.

Существенно отличаются по отношению к действию высоких температур коксии Бернета. Они выдерживают нагревание при 60–63 °С в течение от 30 до 90 минут и надежно инактивируются только при кипячении.

Вместе с тем чувствительные к действию высоких температур риккетсии проявляют высокую устойчивость к действию низких температур. Консервирующее действие низких температур у риккетсий группы сыпного тифа увеличивается с понижением температуры.

Дефибрированная кровь от больных сыпным тифом при 37 °С теряет инфекционность через трое суток (Otto R., Wohlrab R., 1939), а при температуре ледника +5–0 °С сохраняет заразительность до восьми дней (Пшеничнов А.В., 1943). Суспензия из органов морских свинок, зараженных *R. typhi*, при температуре от -2 до -5 °С сохраняет вирулентные свойства в течение 20 дней (Бабалова Е.Г., 1949). *R. prowazekii* в мозгу морских свинок при -15 °С сохраняет инфекционность до 20 дней, при -20 °С частично сохраняет вирулентность до восьми месяцев. Суспензия из инфицированных желточных мешков куриных эмбрионов в запаянных ампулах при -60 °С сохраняет инфекционность несколько месяцев (Craigie J., 1945).

Наиболее длительно риккетсии сохраняются в высушенном состоянии и при низких температурах. Наиболее эффективно хранение риккетсиальных культур при низких температурах, лучше при -70 °С в низкотемпературном холодильнике, наиболее оптимально – в течение десятков лет, по нашим данным, в жидком азоте в сосудах Дьюара. Яичные культуры риккетсий в лиофилизированном состоянии при температуре +4 °С можно сохранять в течение ряда лет (не менее 20 лет по нашим наблюдениям).

Сохранность риккетсий в жидких средах

Риккетсии нестабильны, когда отделены от компонентов клеток хозяина. Выживаемость риккетсий в жидких средах зависит от состава среды. В дистиллированной воде и физиологическом растворе при температуре 23–26 °С полная гибель риккетсий происходит в течение 2–6 часов. Они более стабильны в средах с белками молока, альбумином плазмы, сахарозой, фосфатом калия, глутаматом, что используется при лиофильном высушивании культур. Оптимальными для выживания риккетсий оказались 20 %-ная суспензия куриного желтка в бульоне, особенно стерильное снятое молоко. Длительность переживания риккетсий в жидкой белковой среде существенно увеличивается при низких температурах.

По данным Н. Pinkerton (1942), скротальный риккетсиозный экссудат в смеси из равных частей сыворотки и жидкости Тироде при температуре ледника сохраняет вирулентность до шести месяцев. В глицерине при 0 °С риккетсиозно-тканевой материал также сохраняет свойства несколько месяцев. Кроме того, *R. rickettsii* сохраняют вирулентность в тестикулах морских свинок при хранении в глицерине при -10 °С в течение десяти месяцев.

Сохранность риккетсий в сухих субстратах

По данным J. Starzyk (1936, 1938), риккетсии Провачека могут оставаться жизнеспособными и вирулентными при хранении в обычной атмосфере при комнатной температуре в высушенных цельных вшах до 30 дней, в сухих фекалиях до 58 дней и в высушенном кишечнике вшей до 60 дней (Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972). Если же эти же биологические материалы высушивают и хранят под вакуумом при +5 °С, то риккетсии сохраняются в цельных вшах до шести месяцев, в их фекалиях – до четырех месяцев и в кишечнике – до 3,5 месяца. М. Kitaoka и А. Shisido (1951) установили, что в сухих фекалиях вшей риккетсии сохранили вирулентность для морских свинок через 233 дня хранения при комнатной температуре.

Сохранение риккетсий группы КПЛ в клещах, особенно риккетсий Провачека в фекалиях вшей, может иметь значение в заражении людей путем контаминации содержащих риккетсии

фекалий переносчиков при расчесах или аэрогенным путем (реже).

Устойчивость к высушиванию, выявленная в отношении риккетсий в фекалиях вшей и блох, нашла подтверждение в отношении риккетсиозного тканевого материала из органов зараженных лабораторных животных. Наибольшая сохранность риккетсий наблюдается при быстром высушивании инфицированных биоматериалов под достаточным вакуумом; при доступе воздуха и увлажнении риккетсии быстро разрушаются.

По данным Е.М. Голиневич (1948), в процессе вакуумного высушивания в снятом молоке при -20°C риккетсии в значительном количестве отмирают, в результате чего их содержание в высушенном субстрате меньше в 4–5 раз. Однако оставшиеся живыми после лиофилизации риккетсии в сухом состоянии при хранении под вакуумом при температуре ледника в дальнейшем длительно сохраняют жизнеспособность. По нашим данным, высушенные культуры риккетсий группы КПЛ удастся восстановить в пассажах на куриных эмбрионах даже через 20 лет после высушивания.

Наиболее эффективно сохраняются овокультуры риккетсий, в которых накапливается большая биомасса микроорганизмов, тестикулярные культуры исходно содержат меньшее количество риккетсий и менее удобны для длительного сохранения культур.

Высушенный риккетсиозный материал можно в дальнейшем использовать не только для длительного сохранения культур, но и для последующего их накопления на куриных эмбрионах и культурах клеток, а также воспроизведения экспериментальной инфекции у биопробных животных. На более короткие сроки для этих целей могут быть использованы культуры риккетсий, консервированные при температуре от -60 до -80°C в низкотемпературном холодильнике. Мы с этой целью успешно использовали хранение риккетсиальных культур в сосудах Дьюара с жидким азотом, в которых указанные культуры можно хранить неограниченно долго без существенного изменения жизнеспособности риккетсий. Для этих целей использовали стерильные полипропиленовые пробирки типа Эппендорф, градуированные, с полем для записи, с защёлкивающейся

крышкой с козырьком, объемом 0,5 и 1,5 мл. Пробирки с культурами осторожно запаивали, охлаждали, помещали заморозенные культуры в жидкий азот.

Для приготовления суспензий риккетсиальных овокультур, клеточных культур и культур из органов морских свинок для вакуумного высушивания использовали специальные консервирующие жидкости, обладающие криопротективными свойствами.

Приводим прописи чаще других применяемых консервантов, из которых мы наиболее часто применяли снятое молоко.

1. **Снятое молоко** получают, центрифугируя несколько раз молоко и снимая верхний жировой (сливки) слой. Снятое молоко доводят до pH 7,6 и дробно стерилизуют в автоклаве 15 минут. Такая среда является одной из наиболее простых стандартных сред для вакуумного высушивания.

2. **Сахарозо-глутаматный раствор PG** (Bovarnick M., Miller J., Snyder J., 1950). Состав (моль/л): сахароза – 0,218; KH_2PO_4 – 0,0038; K_2HPO_4 – 0,0072; L-глутаминовая кислота – 0,0049. Этот раствор подщелачивают 0,1 N раствором КОН до pH 7,2; стерилизуют автоклавированием 15 минут.

Сублимационная сушка риккетсий

Процесс лиофилизации состоит из предварительного замораживания препарата, первичного высушивания, досушивания, укупорки ампул (флаконов) с высушенным препаратом.

Двадцатипроцентную суспензию желточных мешков куриных эмбрионов (овокультуры) на одной из консервирующих жидкостей (например, на снятом молоке) разливают дозаторами или шприцами с длинной иглой, позволяющей вводить суспензию ниже пережима по 1 или 2 мл в стерильные ампулы для лиофильной сушки (ОКП 946220. Ампулы вакуумного наполнения с пережимом). Предварительное замораживание материала проводят в морозильных камерах при температуре от -40 до -60 °C или при помещении материала в смесь спирта с сухой углекислотой (-78 °C), чем избегают вспенивания препарата в процессе лиофильной сушки.

Замороженный материал в ампулах или флаконах быстро переносят в сушильную камеру (сублиматор), в которой созда-

ется глубокий вакуум и поддерживается пониженная температура (до -40°C). Ампулы далее монтируют в аппарат для лиофильной сушки и высушивают на протяжении 24 часов.

Досушивание объекта проводят в этой же камере при температуре до 20°C и выше. При этом из препарата удаляется связанная вода. После окончания лиофильной сушки вакуумный насос выключают и в камеру через фильтр подают стерильный сухой воздух или азот.

Ампулы или флаконы быстро укупоривают, чтобы избежать увлажнения препарата при хранении. Ампулы запаивают, предварительно создавая в них вакуум или заполняя их инертным газом. Флаконы заполняют газом или сухим воздухом, закрывают резиновыми пробками с алюминиевыми колпачками.

Качество лиофильной сушки оценивается по следующим основным показателям: быстрая растворимость препарата (1–2 мин), остаточная влажность, не превышающая 1–2 %, вязкость препарата после растворения, характерная структура высушенного материала, pH среды, сохранение вирулентности и других свойств риккетсий.

Ампулы, прежде чем их можно будет наполнять риккетсиальной суспензией, должны быть подвергнуты специальной очистке. Процесс подготовки ампул к наполнению включает их мойку и сушку.

Мойка производится двумя способами: шприцевым или вакуумным. В нашей стране распространен метод вакуумной мойки, при котором применяются высокопроизводительные полуавтоматы с автоматическим регулированием режима мойки. Часто мойку ампул сочетают с одновременной ультразвуковой обработкой, что значительно улучшает качество очистки ампул от механических загрязнений. Промытые ампулы после проверки их чистоты высушивают в сушильных шкафах горячим воздухом при температуре $160\text{--}170^{\circ}\text{C}$ в течение часа. После сушки и стерилизации ампулы охлаждают в тех же шкафах стерильным или профильтрованным воздухом.

Отношение риккетсий к действию дезинфицирующих веществ

Риккетсии в отличие от коксииелл Бернета чувствительны к общепринятым дезинфицирующим препаратам. Они инактивируются различными дезинфицирующими средствами – 0,5 %-ным раствором формалина – в течение 30 минут, 0,5 %-ным раствором фенола. По данным В.А. Березняковой (1952), на риккетсии в суспензиях вшей эффективно действуют следующие препараты:

- хлорамин (0,1 %-ный раствор), инактивирующий *R. prowazekii* и *R. typhi* в течение двух минут;
- формалин (0,5 %-ный раствор), уничтожающий *R. prowazekii* и *R. typhi* в течение 30 минут;
- фенол (0,5 %-ный раствор), убивающий *R. prowazekii* в течение 5 минут и *R. typhi* – 10 минут.

По данным Е.Г. Бабаловой (1949), *R. typhi* в суспензиях из органов морской свинки погибают через два часа при действии 0,25 %-ного раствора формалина и 0,33 %-ного раствора перекиси водорода.

Существенно отличаются по резистентности к дезинфицирующим веществам коксииеллы Бернета. Фенол в 2 %-ной концентрации инактивирует их через сутки, хлор в концентрации 200 мг/л убивает возбудителя лихорадки Ку в течение ночи. 0,5 %-ный фенол не убивает коксииеллы в течение недели, 1 %-ный формалин – через сутки.

Быстро погибают риккетсии под действием жирорастворителей (спирта, эфира, хлороформа). Коксииеллы Бернета также оказались к ним чувствительны в отличие от других дезинфектантов.

Антигенное строение риккетсий

У риккетсий и ориенций выявлено наличие перекрестно реагирующих эпитопов с протеями. Реакция агглютинации Вейля-Феликса с протеями 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. Антигены *Proteus vulgaris* ОХ-19 взаимодействуют с сыворотками крови больных риккетсиозами группы СТ и пятнистой лихорадкой Скалистых гор. Сыворотки больных болезнью Брилля-Цинссера и осповидного (вызываемого *R. akari*) риккетсиоза обычно 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).

Дифференциация риккетсий группы КПЛ ранее базировалась преимущественно на учете их токсических свойств (Bell E. et Stoenner H., 1960; Lackman D. et al., 1965), а также использовании иммунных мышинных сывороток для идентификации риккетсий (Pinkens E.G., 1965). Токсические субстанции риккетсий группы сыпного тифа являются термолabileльными белками, неотделимы от их клеток, инактивируются формалином. Риккетсии имеют и другие субстанции, обладающие токсическими свойствами, в том числе липополисахарид, фосфолипидные фракции, специфический набор жирных кислот. Риккетсии обладают гемолитическими свойствами в отношении эритроцитов кролика и барана, гемагглютинином. Риккетсии имеют также аллергенные субстанции, входящие в состав растворимых антигенных фракций.

Для группоспецифической идентификации риккетсий группы КПЛ можно использовать РСК с сыворотками крови биопробных морских свинок и цельнорастворимыми антигенами оригинальных штаммов и музейных штаммов известных видов. Можно использовать также МФА с мазками-отпечатками желточных мешков куриных эмбрионов, ИФА и РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы КПЛ и группы сыпного тифа. Дальнейшая идентификация проводится в перекрестной РСК с сыворотками белых мышей и набором антигенов риккетсий, а также в РНИФ с моноклональными антителами к риккетсиям группы КПЛ. Коротко остановимся на некоторых из этих подходов.

Внедрение методов очистки при центрифугировании в градиенте плотности, дающих возможность отделить риккетсии от компонентов клеток хозяина (Weiss E. et al., 1973),

сделало возможным изучение белков риккетсий. Основными антигенными комплексами риккетсий являются группоспецифический (отличающийся по антигенным эпитопам у риккетсий групп КПЛ и СТ) термостабильный липополисахаридный комплекс и два протективных поверхностных белка – *rOmpA* и *rOmpB*.

Дифференциация риккетсий на основе протеиновых профилей, определяемых электрофорезом в полиакриламидном геле с додидилсульфатом натрия (SDS-page), позволило относить изучаемые штаммы к отдельным видам риккетсий группы КПЛ. Штаммы риккетсий одних и тех же видов оказались идентичными эталонным для видов штаммам (Eisemann C.S., Osterman J.V., 1976; Pedersen C.V., Walters V.D., 1978). Вестерн-блот с сыворотками крови от переболевших людей показал их способность реагировать с двумя риккетсиальными протеинами (позднее названными *rOmpA* и *rOmpB*) у риккетсий группы КПЛ и *R. canadensis* и только с протеином *rOmpB* у риккетсий группы сыпного тифа. Эти протеины наружных мембран риккетсий характеризовались различными молекулярными массами для каждого вида (Gilmore R.D., Hackstadt T., 1991).

Метод непрямого иммунофлюоресцентного серотипирования с мышинными сыворотками был разработан в 1978 г. и являлся на протяжении более чем десяти лет эталонным методом для идентификации риккетсий группы КПЛ (Philip R.N. et al., 1978).

Наличие на риккетсиальных протеинах *rOmpA* и *OmpB* видовых, субвидовых и субгрупповых антигенных детерминант в РНИФ с моноклональными антителами впервые продемонстрировал R.L. Anacker (1987). В опытах с помощью МКА удалось дифференцировать большинство видов риккетсий, кроме *R. akari* и *R. australis*. Эти два вида риккетсий взаимодействовали только с МКА к липополисахаридному антигену, являющемуся группоспецифическим. В дальнейшем W. Xu и D. Raoult (1998) изучили таксономические взаимоотношения среди риккетсий группы КПЛ при сравнительном анализе иммуногенных эпитопов, реагирующих с набором из 98 моноклональных антител. В работе были использованы МКА к *R. africae*,

R. conorii, *R. akari*, *R. sibirica*, *R. slovaca*. Из исследованных видов только *R. bellii* не взаимодействовала с МКА к ЛПС и большинству наружных мембранных протеинов, что не позволяет отнести его к группе КПЛ.

У *Orientia tsutsugamushi* и риккетсий группы сыпного тифа *rOmpB* обладает свойствами адгезина.

Культуральные и физиологические особенности

Облигатный характер внутриклеточного паразитизма риккетсий требует для их развития веществ и энзимов, содержащихся в клетках хозяина. С учетом особенностей метаболизма риккетсий J.W. Moulder (1974) считает, что риккетсии представляют собой бактерии, которые, приспособившись к внутриклеточному существованию, утратили в значительной степени способность к внеклеточному существованию. Экологической микронишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них – ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолью (Weiss E., Moulder J.W., 1984).

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 перевиваемых линиях клеток млекопитающих (Vero, Hep-2). Образуются бляшки на фибробластах куриного эмбриона. 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 tunica vaginalis яичек) и хомячков.

Риккетсии являются медленно растущими микроорганизмами, размножаются поперечным бинарным делением, время их генерации составляет не менее 8–9 часов (Wisseman Ch.L., Waddel A.D., 1975). 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 её 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 (Moulder J.W., 1962).

Соотношение ДНК и РНК составляет 1:6 – 1:8. РНК содержится в риккетсиях преимущественно в цитоплазме, а ДНК образует скопления, которые, по существу, и представляют нуклеоид.

О сложности химического состава риккетсий свидетельствует наличие в них витаминов (никотинамид, фолиевая кислота, биотин, рибофлавин, тиамин, пантотеновая кислота, витамины В₆, В₁₂). У риккетсий обнаружены энзимные систе-

мы, в частности трансминазы, глутамат-оксидазная система, с помощью которых осуществляется в живой клетке хозяина автономный метаболизм этих микроорганизмов.

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

Микроэкология возбудителей, круг хозяев и среда естественного обитания

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 коксииелл Бернета, представителей 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 (Тарасевич И.В. и др., 1991).

Среди представителей микроорганизмов этой группы значительное место занимают риккетсии, апатогенные для человека и теплокровных животных, однако эволюционно адаптированные к членистоногим.

Риккетсии и риккетсиоподобные микроорганизмы широко распространены среди различных представителей членистоногих, в том числе у вшей, блох, комаров, клопов, а также в большинстве видов иксодовых клещей. Принято считать эту группу микроорганизмов эндосимбионтами, находящимися в мутуалистических отношениях с хозяевами-членистоногими.

Высокая адаптация к организму членистоногих большинства видов риккетсий, в том числе патогенных для позвоночных животных, позволяет рассматривать их в качестве первичных

хозяев риккетсий. Вместе с тем многие виды риккетсий патогенны для человека и животных, что определяет их медицинское и ветеринарное значение.

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 (табл. 1.4). К классическим патогенам относятся представители группы СТ (*R. prowazekii*, *R. typhi*), а также три наиболее значимых представителя группы КПЛ с широким географическим распространением – *R. rickettsii* – возбудитель ПЛСГ, *R. conorii* – возбудитель марсельской или средиземноморской лихорадки, *R. sibirica* – возбудитель клещевого сыпного тифа. Некоторые патогены группы КПЛ имеют локальные ареалы (*R. australis*, *R. japonica*) или их распространение слабо изучено (*R. akari*).

Вторая группа (новые патогены) включает *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. honei*, *R. africa*, *R. mongolotimonae*, *R. felis*, *R. aeschlimannii*, *R. canadensis*, *R. heilongjiangensis*, *R. parkeri*, *R. raoultii*, *R. monacensis*, этиологическая роль которых установлена в последние годы.

Применение современных методов изоляции с использованием культур клеток позволило выделить ряд слабовирулентных и апатогенных представителей антигенного комплекса КПЛ и развить концепцию о непатогенных видах риккетсий. Выявлены в иксодовых клещах и изучены с помощью клещевой экспериментальной модели (КЭМ), моноклональных антител (МКА) и генетических методов риккетсии новых генотипов, наиболее близкие к группе *R. massiliae*. Для них характерны высокая адаптация к иксодовым клещам, близкая к 100 % трансовариальная передача (переход из организма самки к её потомству через яйца), низкая культивируемость на биологических моделях (особенно морских свинках), отсутствие накопления на куриных эмбрионах.

Наибольший интерес представляют риккетсии, не относящиеся к группам КПЛ и СТ, среди которых описаны эндоцитобионты клеток насекомых – *Adalia bipunctata bacterium* (AB bacterium), *Adalia decempunctata bacterium* (AD bacterium), *Pea Aphid rickettsia* (PAR), которые филогенетически тесно связаны

с *R. canadensis* и *R. bellii*. Уникальность этой группы заключается в том, что они занимают экологические ниши как среди питающихся кровью, так и среди некровососущих насекомых.

Таблица 1.4

Патогенность известных к настоящему времени риккетсий

Риккетсии группы КПЛ	Риккетсии группы СТ	Неклассифицированные риккетсии
<p>Классические патогены</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Rickettsia conorii</i> <i>Rickettsia sibirica</i> <i>Rickettsia australis</i> <i>Rickettsia japonica</i> <i>Rickettsia akari</i> <p>Новые патогены</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Rickettsia slovaca</i> <i>Rickettsia helvetica</i> <i>Rickettsia honei</i> <i>Rickettsia africae</i> <i>R. hoogstraalii</i> <i>Rickettsia aeschlimannii</i> <i>Rickettsia heilongjiangensis</i> <i>Rickettsia felis</i> <i>Rickettsia raoultii</i> <i>Rickettsia parkeri</i> <p>С неизвестной патогенностью</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Rickettsia montanensis</i> <i>Rickettsia rhipicephali</i> <i>Rickettsia massiliae</i> <i>Rickettsia peacockii</i> 	<p>Классические патогены</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Rickettsia typhi</i> 	<p>Новые патогены</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>R. canadensis</i> <p>Симбионты эукариотических клеток членистоногих</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>R. tarasevichiae</i> <i>Rickettsia amblyommii</i> <i>Rickettsia bellii</i> <i>Rickettsia cooleyi</i> <p>Симбионты других эукариотических клеток</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>male-killing Rickettsia from Adalia bipunctata</i> <i>male-killing Rickettsia from Adalia decempunctata</i> <i>papaya bunchy top disease rickettsia</i> <i>Rickettsia sp. PAR (pea aphid rickettsia)</i> <i>Rickettsia endosymbiont of Hemirepsis marginata</i> <i>Rickettsia endosymbiont of Torix tagoi</i>

Существует мнение, что риккетсии группы сыпного тифа (*R. prowazekii*) в наибольшей степени сходны с митохондриями как в отношении экологической ниши, так и в отношении «стиля жизни» (Емельянов В.В., 2000). Однако нам представляется, что с экологических позиций эволюционно близкими «родственниками» митохондрий являются апатогенные риккетсии, широко распространенные в настоящее время в иксодовых клещах.

Риккетсии группы КПЛ – клещевые микроорганизмы с эффективной трансовариальной и трансфазовой передачей. Основными хозяевами риккетсий этой группы являются клещи

родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Amblyomma* (табл. 1.5).

Таблица 1.5

Иксодовые клещи – хозяева риккетсий

Подсемейства клещей	Виды клещей	Виды и генотипы риккетсий
<i>Ixodinae</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i> <i>Ixodes monospinosus</i> <i>Ixodes ovatus</i> <i>Ixodes granulatus</i> <i>Ixodes holocyclus</i> <i>Ixodes tasmani</i>	<i>R. helvetica</i> , <i>IRS3</i> , <i>IRS4</i> , <i>R. monacensis</i> <i>R. helvetica</i> , <i>R. tarasevichiae</i> <i>R. helvetica</i> <i>R. japonica</i> , <i>R. helvetica</i> <i>R. asiatica</i> <i>Thai tick typhus strain TT-118</i> , <i>R. honei</i> , <i>R. thailandii</i> <i>R. australis</i> <i>R. australis</i>
<i>Amblyommi-nae</i>	<i>Amblyomma maculatum</i> <i>Amblyomma americanum</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Amblyomma variegatum</i> <i>Amblyomma hebraeum</i>	<i>R. parkeri</i> “ <i>R. amblyommii</i> ”, <i>R. texiana</i> <i>R. sp. AaR/So Carolina</i> , <i>R. parkeri</i> <i>R. rickettsii</i> , <i>R. honei</i> , “ <i>R. amblyommii</i> ”, <i>R. africae</i> <i>R. africae</i>
	<i>A. testudinarium</i> <i>Amblyomma aureolatum</i> <i>Amblyomma triste</i> <i>Amblyomma lepidum</i>	<i>R. tamurae</i> <i>R. rickettsii</i> <i>R. parkeri</i>
<i>Haemaphysalinae</i>	<i>Haemaphysalis concinna</i> <i>Haemaphysalis yeni</i> <i>Haemaphysalis punctata</i> <i>Haemaphysalis leporispalustris</i> <i>Haemaphysalis longicornis</i> <i>Haemaphysalis flava</i> <i>Haemaphysalis leachii</i> <i>Haemaphysalis simus</i> <i>Haemaphysalis punctaleachii</i> <i>Haemaphysalis novaeguineae</i>	<i>R. sibirica</i> , <i>R. heilongjiangensis</i> <i>R. sibirica</i> <i>R. aeschlimannii</i> <i>R. canadensis</i> , <i>R. bellii</i> <i>R. japonica</i> <i>R. japonica</i> <i>R. conorii conorii</i> , <i>R. conorii indica</i> <i>R. conorii conorii</i> <i>R. conorii conorii</i> <i>R. honei marmionii</i>
<i>Hyalomminae</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncatum</i> <i>Hyalomma marginatum</i>	<i>R. mongolotimonae</i> <i>R. mongolotimonae</i> <i>R. aeschlimannii</i>
<i>Rhipicephalinae</i>	<i>Dermacentor andersoni</i> <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Dermacentor occidentalis</i>	<i>R. rickettsii</i> , <i>R. rhipicephali</i> , <i>R. montanensis</i> , <i>R. peacockii</i> , <i>R. bellii</i> , <i>R. sp. DaE100R</i> <i>R. rickettsii</i> , <i>R. montanensis</i> <i>R. bellii</i> , <i>R. rhipicephali</i> <i>R. rhipicephali</i> , <i>R. bellii</i>

Подсемейства клещей	Виды клещей	Виды и генотипы риккетсий
<i>Rhipicephalinae</i>	<i>Dermacentor parumapertis</i>	<i>R. bellii</i>
	<i>Dermacentor albipictus</i>	<i>R. bellii</i>
	<i>Dermacentor nuttalli</i>	<i>R. sibirica, R. raoultii</i>
	<i>Dermacentor marginatus</i>	<i>R. sibirica, R. slovacca, R. raoultii</i>
	<i>Dermacentor silvarum</i>	<i>R. sibirica, R. raoultii, R. heilongjiangensis</i>
	<i>Dermacentor reticulatus</i>	<i>R. sibirica, R. slovacca, R. raoultii</i>
	<i>Dermacentor niveus</i>	<i>R. raoultii</i>
	<i>Dermacentor sinicus</i>	<i>R. sibirica</i>
	<i>Dermacentor taiwanensis</i>	<i>R. japonica, R. sp. DT1</i>
	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>R. rickettsii, R. conorii caspia, R. conorii conorii, strain S, Bar 29, R. conorii israelensis, R. massiliae, R. conorii indica, R. rhipicephali</i>
	<i>Rhipicephalus pumillio</i>	<i>R. conorii caspia, R. raoultii</i>
	<i>Rhipicephalus sulcatus</i>	<i>R. massiliae</i>
	<i>Rhipicephalus mushamae</i>	<i>R. massiliae</i>
	<i>Rhipicephalus houlatus</i>	<i>R. massiliae</i>
	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	<i>R. aeschlimannii</i>
<i>Rhipicephalus turanicus</i>	<i>R. massiliae</i>	

Наибольшее значение в циркуляции патогенных для человека и непатогенных риккетсий принадлежит клещам родов *Dermacentor* (*R. sibirica, R. slovacca, R. rickettsii, R. japonica, R. paecockii, R. montanensis, R. bellii, R. raoultii*) и *Rhipicephalis* (риккетсии генокомплекса *R. conorii, strain S, R. massiliae, R. sp. Bar29, R. rhipicephali*), которые относятся к одному подсемейству *Rhipicephalinae*.

Нозоареалы КР, вызываемого *R. sibirica* (палеарктический регион к востоку от Урала), и ПЛСГ, вызываемой *R. rickettsii* (неарктические и неотропические области Америки), связаны с клещами рода *Dermacentor*, подкладами *Serdjukovia* (*D. nuttalli, D. marginatus, D. silvarum*) и *Dermacentor* s. str. (*D. andersoni, D. variabilis*) соответственно. Эти подклады и подклад *Asiacentor* более тесно связаны, чем два других – *Indocentor* и *Amblyocentor*.

По мнению Б.Н. Померанцева (1948) и Г.В. Колонина (1984), центром происхождения рода *Dermacentor* являются горы Центральной Азии с более ранним отделением *Indocentor* и *Amblyocentor* от общего предшественника. Переходные формы

между этими подродами неизвестны, их ареалы не перекрываются. Общий корень происхождения евроазиатских и американских риккетсий определяется их общей, сопряженной с переносчиками эволюцией.

Разрыв Берингийского моста между Евразией и Америкой привел к независимой дифференциации представителей подрода *Serdjukovia* в Евразии и *Dermacentor s. str.* в Америке и экологически связанных с ними риккетсий. Три главных патогена группы КПЛ – *R. rickettsii*, *R. sibirica* и *R. conorii*, основными векторами которых являются клещи подсемейства *Rhipicephalinae*, относятся к одной подгруппе риккетсий группы КПЛ.

Молекулярно-биологическая характеристика

Применение прогрессивных молекулярно-биологических технологий, в первую очередь секвенирования, позволило определить нуклеотидные последовательности полноразмерного генома ряда представителей семейства *Rickettsiaceae*.

По данным на октябрь 2010 года в GenBank было размещено для открытого доступа 15 полноразмерных геномов представителей этого семейства (*Orientia tsutsugamushi str. Ikeda*, *Rickettsia africae ESF-5*, *R. akari str. Hartford*, *R. bellii OSU 85-389*, *R. bellii RML369-C*, *R. canadensis str. McKiel*, *R. conorii str. Malish 7*, *R. felis URRWXCal2*, *R. massiliae MTU5*, *R. peacockii str. Rustic*, *R. prowazekii str. Madrid E*, *R. rickettsii str. Iowa*, *R. rickettsii str. 'Sheila Smith'*, *R. sibirica 246*, *R. typhi str. Wilmington*).

При изучении геномов этой группы микроорганизмов были получены данные о длине генома, соотношении гуанин/цитозин (Г/Ц), проценте кодирующей ДНК, количестве генов, в том числе кодирующих белки, структурной РНК, наличии псевдогенов, и определен вид хромосомы (циркулярная, линейная). Сопоставление полученных данных показало разнообразие генетических характеристик риккетсий.

Наименьший размер генома у изученных микроорганизмов был определен у представителей группы сыпного тифа: *R. typhi str. Wilmington* – 1,111,496 пар оснований (п.о.) и *R. prowazekii str. Madrid E* – 1,111,523 п.о. У представителей

группы КПЛ размер генома составил от 1,231,060 у *R. akari str. Hartford* до 1,485,148 п.о. у *R. felis URRWXCal2*, оба вида в настоящее время отнесены к подгруппе *R. akari*.

Наибольший размер генома из всех изученных на данный момент риккетсий у представителя группы «предшественников» *R. bellii*, 1,528,980 п.о., у штамма *OSU 85-389* и 1,522,076 у *RML369-C*. При этом различие размеров геномов между двумя штаммами одного вида составило 0,45 %.

Таким образом, наличие наибольшего размера генома у *R. bellii* из группы предшественников, а наименьшего – у риккетсий группы сыпного тифа косвенно подтверждает гипотезу о редукции генома у адаптированных к теплокровным видам риккетсий (вызываемый *R. prowazekii* сыпной тиф – антропоноз). Из всех представителей рода *Rickettsiaceae* самый большой размер генома представлен у *O. tsutsugamushi str. Ikeda* – 2.008.987 п.о.

Показатель процентного соотношения Г/Ц внутри подгрупп риккетсий достаточно хорошо коррелирует с классификацией этой группы микроорганизмов. Наиболее высок и стабилен у риккетсий группы КПЛ – 32. У представителей группы «предшественников» (*R. bellii*, *R. canadensis*) – 31. У *O. tsutsugamushi* – 30. Наименьшая величина этого показателя выявлена у *R. prowazekii* – 29 и *R. typhi* – 28.

У различных штаммов одного вида риккетсий хромосомы могут иметь разный вид. У штамма *OSU 85-389 R. bellii* хромосома имеет линейную конфигурацию, а у штамма *RML369-CR* – циркулярную. У штамма '*Sheila Smith*' *R. rickettsii* хромосома также имеет линейную конфигурацию, а у штамма *Iowa* – циркулярную.

Наибольшее количество генов (2005) установлено у *O. tsutsugamushi str. Ikeda*, наименьшее – у *R. prowazekii str. Madrid E* (888).

Количество генов в геноме также варьирует у различных штаммов одного вида риккетсий. У *R. rickettsii* геном штамма *str. Iowa* содержит 1494 гена, а штамм '*Sheila Smith*' – 1379. Процент кодирующей ДНК варьирует от 67 у *R. peacockii str. Rustic* до 84 % *R. bellii RML369-C*. Причем, если у двух

изученных штаммов *R. rickettsii* он стабилен и составляет 76 %, то у *R. bellii* – от 80 до 84 %. Геномы некоторых видов риккетсий имеют псевдогены.

Имеются данные о наличии плазмид у некоторых видов риккетсий, их нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank (*R. massiliae* MTU5, *R. felis* URRWXCal2 *R. felis* URRWXCal2, *R. africae* ESF, *R. monacensis* plasmid Prm, *R. peacockii* str. Rustic и др.).

Следовательно, риккетсии имеют различные генетические характеристики и можно предположить, что дальнейшее их изучение может вызвать реклассификацию данной группы микроорганизмов.

Факторы патогенности и изменчивость риккетсий

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

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. Патогенность для человека не является значимым для сохранения возбудителей природно-очаговых инфекций как видов признаком. Наряду с патогенными для человека видами риккетсий имеется целый ряд непатогенных видов или видов с неустановленной патогенностью. К настоящему времени отсутствует систематизированный анализ факторов, обуславливающих отличия различных видов риккетсий по патогенности.

У риккетсий описана микрокапсула, с наличием которой связывают так называемый механизм «реактивации» риккетсий (восстановления вирулентности штаммов). Во взаимодействии риккетсий с эукариотическими клетками придается значение

фосфолипазе A2 и адгезинам риккетсий, которыми являются поверхностные белки *rOmpA* (имеют значение преимущественно для риккетсий группы КПЛ) и *OmpB* (для риккетсий группы СТ и ориенций), а также активной подвижности патогенных риккетсий, связанной с наличием актиновых хвостов. Риккетсии имеют субстанции, обладающие токсическими свойствами, в том числе липополисахарид, фосфолипидные фракции, специфический набор жирных кислот, однако токсичность риккетсий и их пирогенное действие 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.

Имеющиеся данные по характеристике первично выделенных штаммов риккетсий и их экспериментальному изучению свидетельствуют о гетерогенности и изменчивости их биологических и генетических свойств.

Еще в 1923 году Spencer R. и Parker R. описали феномен, получивший определение как «реактивация» риккетсий. Ими на модели клещей *D. andersoni*, зараженных вирулентным штаммом *R. rickettsii*, показано влияние температуры и кормления кровью на характер экспериментальной инфекции у морских свинок.

При заражении морских свинок суспензией из клещей, длительно хранившихся в голодном состоянии при низких температурах (длительное голодание и перезимовка), воспроизводилась бессимптомная инфекция. После предварительного содержания клещей при 37 °С в течение одних суток при заражении воспроизводится клинически выраженное заболевание. После кровяной подкормки клещей при заражении возникает тяжелая инфекция с летальным исходом. В более поздних исследованиях S.F. Hayes и W. Burgdorfer (1982) было показано, что феномен реактивации риккетсий сопровождается ультраструктурными изменениями, связанными с формированием микрокапсулы и слизистого слоя. В более поздних исследованиях были показаны молекулярно-биологические закономерности реактивации *R. rickettsii*, связанные с экспрессией факторов

белковой вирулентности, включая стабилизирующие микрокапсулу факторы и другие компоненты наружной мембраны (Graumann C.C. et McDonald G.A., 1994).

Аналогичный механизм реактивации риккетсий реализуется, надо полагать, и в естественных условиях. Отличия климатических условий очаговых территорий Америки и Евразии на фоне длительной географической их изоляции могли способствовать дифференциации риккетсий с образованием стойких вариантов различной вирулентности. В естественных условиях обитания изменения вирулентности носят закономерный характер, что подтверждено нами применительно к *R. sibirica*.

Согласно данным Price W.H. (1953), в опытах заражения морских свинок *R. rickettsii* по вирулентности можно выделить четыре группы штаммов. Группа R объединяла штаммы наибольшей вирулентности, вызывающие у морских свинок тяжелое лихорадочное заболевание с резко выраженной скротальной реакцией, геморрагиями и некрозами, с сохранением возбудителя в их организме в течение 32 дней, часто приводящие (33 %) к летальному исходу. Штаммы, отнесенные к группе U, вызывали у этих животных бессимптомную инфекцию, с обнаружением возбудителя в течение десяти дней. Штаммы, отнесенные к группам S и T, вызывали у морских свинок несмертельную инфекцию, сопровождаемую лихорадкой и скротальным феноменом (S) или проявляющуюся только лихорадкой (T).

В результате проведенных в различных частях нозоареала КР исследований установлены значительные различия вирулентных свойств циркулирующих штаммов риккетсий группы КПЛ (Рудаков Н.В. и др., 1988,1991; Решетникова Т.А., Макарова В.А., 1989 и др.). Нами при оценке вирулентных свойств *R. sibirica* использованы такие критерии, как длительность и высота лихорадочной реакции, выраженность скротальной реакции, обратные титры антител в РСК (Балаева Н.М. и др., 1993).

По аналогии с *R. rickettsii* выделенные штаммы могут быть отнесены по указанным иммунобиологическим свойствам к S, T и U группам, вызывающим у морских свинок лихорадочные формы инфекции, с наличием или отсутствием скроталь-

ной реакции и бессимптомные формы, проявляющиеся только серологическими сдвигами.

Соответственно данным по различной вирулентности риккетсий в природных очагах имеются и данные по различной тяжести и летальности заболеваний на различных территориях и в различные годы. По данным Центра по контролю заболеваемости (CDC), летальность от пятнистой лихорадки Скалистых гор за период наблюдений (с 1940 г.) варьировала в широких пределах (от 28 % в 1944 г. до менее 1 % в 2001 г.) с многолетним трендом на снижение.

Наибольшая летальность наблюдалась в очагах ПЛСГ в северо-западных штатах США (Монтана, Вайоминг, Айдахо, Вашингтон) и в Бразилии (бразильский сыпной тиф, тиф Сан-Пауло).

По данным некоторых авторов (Bovarnick M., Allen E., 1954, 1957; Gilford J., Price W., 1955), дифосфопиридин-нуклеотид (DPN) и коэнзим А повышают (восстанавливают) вирулентность *R. rickettsii*, а парааминобензойная кислота снижает вирулентность риккетсий у инфицированных иксодовых клещей. Следовательно, вирулентность риккетсий может меняться в зависимости от температуры, состояния переносчика (голодание, питание кровью, линька), влияния некоторых химических веществ.

Известна также возможность образования стойких авирулентных (маловирулентных) вариантов риккетсий в лабораторных условиях. Вакцинный штамм Madrid E *R. prowazekii* был получен испанскими исследователями (G. Clavero, Perez F. Gallardo) в 1941–1943 гг. путем пассирования на куриных эмбрионах штамма Madrid, полученного из мозга больного, погибшего от сыпного тифа. После 11 пассажей штамм перестал воспроизводить у кроликов некротическую реакцию, а через 16 пассажей вызывал у морских свинок бессимптомную инфекцию с формированием протективного иммунитета к последующему заражению вирулентной культурой. Он сохранял иммунологические свойства на протяжении нескольких десятилетий пассирования на куриных эмбрионах и был использован в дальнейшем в качестве живой вакцины для прививок населения

в США (Fox J. et al., 1954) и России (Голиневич Е.М., Яблонская В.А., 1963).

Позднее Балаева Н.М., Никольская В.Н. (1969) показали, что в результате пассажей через легкие белых мышей при интраназальном заражении маловирулентный штамм Е реверсирует в вирулентный для морских свинок штамм риккетсий Провачека.

Путем длительного пассирования на куриных эмбрионах вирулентного штамма *Coxiella burnetii* «Grita» в 1957 г. В.А. Гениг на 44-м пассаже получила стойкий ареактогенный и иммуногенный вариант, использованный в дальнейшем как живая вакцина для прививок у людей (Гениг В.А., 1960; Гениг В.А. и др., 1965).

У коксииелл Бернета описана так называемая «фазовая изменчивость», или «фазовые вариации» (Stoker M., Fiset P., 1956), соответствующие S (1-я фаза) и R (2-я фаза) вариантам бактерий, наблюдающихся при диссоциации (Fiset P., Ormsbee R., 1968).

Вирулентные коксииеллы Бернета (фаза 1) переходят в фазу 2 при пассажах на куриных эмбрионах, что сопровождается снижением вирулентности и потерей поверхностно расположенных антигенов коксииелл фазы 1.

Имеются также примеры получения антибиотикоустойчивых штаммов риккетсий в результате последовательных пассажей на куриных эмбрионах с субтерапевтическими дозами антибиотиков. Weiss E. и Dressler H. (1960) получили таким образом эритромицинрезистентный штамм Е риккетсий Провачека, а в опытах Kassai (1958) получен штамм ориенций, устойчивый к хлортетрациклину (цит. по В.Н. Паутову и А.Н. Игумнову, 1968).

Патогенетические особенности

Заражение людей риккетсиями группы КПЛ обусловлено присасыванием клещей-переносчиков определенных видов. После присасывания клеща риккетсии со слюной попадают в сосочковый и дермальный слои кожи человека. Во входных воротах происходит контакт риккетсий с клетками сосудистого

эндотелия кожи. Риккетсии, имеющие рецепторы к клеткам эндотелия (адгезин-риккетсиальный поверхностный белок Omp A), интернализуются (попадают внутрь фагосом-фаголизосом клетки с последующим выходом в её цитоплазму, где и размножаются).

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». Данная фаза первичной адаптации во входных воротах характерна для большинства риккетсий группы КПЛ. В результате взаимодействия с иммунной системой хозяина риккетсии могут быть уничтожены и дальнейшего распространения инфекта не произойдет. Такой процесс квалифицируется как «реакция на присасывание (в обиходе – укусы) клеща».

Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангоитом и регионарным лимфаденитом. Клинически выделяют лимфангит – ассоциированный риккетсиоз (англ. – lymphangitis – associated rickettsiosis – LAR), поскольку в клинической картине этого заболевания, которое связывают преимущественно с *Rickettsia sibirica subsp. mongolotimonae*, преобладает лимфангоит (Fournier P.-E. et al., 2005a). Лимфангоит как одно из проявлений наблюдается и при других риккетсиозах.

Далее риккетсии лимфогенно попадают в региональные лимфатические узлы, где обуславливают формирование лимфаденита. В литературе описан синдром TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy – лимфаденопатия после присасывания клеща) [Lakos A., 2002], DEBONEL (*Dermacentor*-borne necrotic erythema – lymphadenopathy – *Dermacentor*-обусловленные некротическая эритема и лимфоаденопатия) [Ibarra V. et al., 2006], SENLAT (scalp eschar and neck lymphadenopathy – первичный аффект волосистой части головы и шейная лимфаденопатия) [Angelakis E. et al., 2010]. Эти синдромы связывают с *R. slovaca*, в меньшей степени с *R. raoultii*, т. е. с видами, ранее считавшимися непатогенными, а также *Bartonella henselae*. Клиническую картину TIBOLA/ DEBONEL/ SENLAT они

вызывают преимущественно у детей и пожилых лиц, у людей с иммунодефицитами.

Преодолев кожный и лимфатический барьеры, патогенные риккетсии попадают в кровь, вызывают риккетсемию, проявляющуюся общетоксическим синдромом (стадия *первичной диссеминации*). Освобождение эндотоксина при разрушении риккетсий ведет к развитию ряда биологических эффектов – лихорадки, интоксикации, образованию элементов сыпи.

Гематогенное распространение возбудителя сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов, в том числе формированием различной выраженности эндovasкулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи (сыпь). По мере прогрессирования процесса риккетсии проникают через гематотканевые барьеры (в т. ч. риккетсии группы сыпного тифа – через гемато-энцефалитический барьер) и вызывают *поражение органов и систем*. Наблюдается диффузное поражение эндотелия с образованием специфических гранул в артериолах, капиллярах, прекапиллярах и венах.

Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (главным образом в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких) и сосудорасширяющим действием токсических субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройство кровообращения.

Имеет место поражение сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, капилляров и артериол с развитием десквамативно-пролиферативного тромбоваскулита и образованием специфических гранул в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. По образному выражению К.М. Лобана с соавторами (2002), «площадь, занимаемая выстилающими сосуды человека и животных эндотелиоцитами, можно представить, как «идеальный» монослой клеточной культуры в автономном режиме саморегуляции и питания».

*Развитие реактивно-аллергических реакций
и иммунологическая перестройка организма*

В элиминации риккетсий и формировании постинфекционного иммунитета существенное значение имеют макрофаги и другие клетки иммунной системы, обеспечивающие формирование гиперчувствительности замедленного типа.

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.

Необходимо подчеркнуть, что именно клетки эндотелия сосудистого русла являются основными клетками-мишенями для риккетсий. Это определяет выраженную схожесть клинических проявлений при различных риккетсиозах. Широкий спектр клинических проявлений риккетсиозов группы КПЛ, от местных проявлений до генерализованных форм, объясняется реализуемыми в условиях гетерогенности патогенных свойств различных видов риккетсий и состояния иммунной защиты макроорганизма этапами инфекционного процесса – от размножения во входных воротах (первичный аффект – «реакция на укус клеща»), лимфогенного распространения (лимфангоит, лимфаденит, синдромы TIBOLA/DEBONAL/SENLAT) до генерализованных форм с классической клинической картиной риккетсиозов группы КПЛ.

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. Эндцитированные риккетсии оказываются в фагосоме. Риккетсии обладают способностью разрушать фагосому до её 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.

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).

Основные нозологические формы и особенности их клинического и эпидемиологического проявления

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 КПЛ – *R. rickettsii* – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (в Америке), *R. conorii* – возбудитель средиземноморской 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.

Сыпной тиф – антропоноз, при котором циркуляция возбудителя – *Rickettsia prowazekii* происходит в паразитарной системе, включающей человека (резервуар) и платяную вошь – переносчика. В организме вши риккетсии размножаются в эпителии кишечника, вызывая его разрушение (несовершенная адаптация) и стопроцентную гибель инфицированных переносчиков. Риккетсии в высоких концентрациях содержатся в фекалиях вшей. Платяная вошь покидает больного хозяина при сыпнотифозной лихорадке и переходит к новому хозяину, что

определяет её роль как переносчика. Механизм передачи – трансмиссивный (контаминация инфицированных фекалий вшей при расчесах). Следовательно, эпидемическая цепь при сыпном тифе: больной человек → вошь → здоровый человек.

Исторически эпидемический сыпной тиф – одна из наиболее важных эпидемических инфекций, получавших наибольшее распространение в период войн, других социальных и природных потрясений (т.е. на фоне роста платяного педикулеза среди населения). Кроме этого, с *R. prowazekii* связана болезнь Брилля-Цинссера – рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий у переболевших через месяцы – десятки лет (эндогенная реактивация возбудителя). В соответствующей обстановке страдающий болезнью Брилля может явиться исходным звеном эпидемической цепи вспышки сыпного тифа. Клинически острая инфекция носит циклический характер после инкубационного периода, длящегося в среднем 10–12 дней. Она проявляется длительной лихорадкой, вначале постоянной, далее чаще ремитирующего характера, появлением в разгар заболевания розеолезной, далее розеолезно-петехиальной или, при более легком течении, розеолезно-папулезной сыпи, резкими изменениями нервной (до менингоэнцефалита) и сердечно-сосудистой систем, тифозным статусом, наличием ряда осложнений.

Болезнь Брилля-Цинссера возникает у ранее переболевших лиц как рецидив эндогенной инфекции. Клиническая картина аналогична таковой при острой форме, но клинические проявления менее выражены, существенные осложнения обычно отсутствуют.

Для диагностики применяют преимущественно серологические методы (РА, РСК, РНГА, РНИФ, ИФА); выделение возбудителя можно проводить только в специализированных риккетсиологических лабораториях (2-я группа патогенности). Для исследования переносчиков можно применять экспресс-методы – МФА, РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы сыпного тифа. Препараты для экспресс-диагностики выпускают в пермском НПО «Биомед». ДНК возбудителя можно выявлять в ПЦР с последующей идентификацией путем определения нуклеотидных последовательностей ампликона. В настоящее время выявляют

преимущественно спорадические случаи болезни Брилля, вспышки возможны при наличии у страдающего болезнью Брилля и в его окружении платяных вшей.

Эндемический (крысиный или блошиный) сыпной тиф. R.typhi – возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа. Возбудитель относится к группе сыпного тифа и передается человеку через эктопаразитов (преимущественно через блох, гамазовых клещей), при контакте с грызунами (крысы, мыши). Возникает острая циклическая инфекция с клинической картиной, мало отличимой от болезни Брилля, с появлением розеолезно-папулезной сыпи. В отличие от сыпного тифа и болезни Брилля, течение относительно доброкачественное, а сыпь локализуется на различных участках тела, в том числе на лице, ладонях, стопах и подошвах. Инфекция распространена преимущественно в прибрежных зонах теплых и жарких поясов в Северной и Южной Америке, в Африке, Юго-Восточной Азии и Австралии, бассейнах Средиземного, Черного и Каспийского морей, в Закавказье. Человек может заражаться трансмиссивным (преобладает), алиментарным или аэрогенным путем. У переболевших лиц развивается стойкий анитоксический и антиинфекционный гомологичный иммунитет и менее продолжительный перекрестный иммунитет с сыпным тифом. Необходима дифференциация от сыпного тифа, особенно с учетом образования группоспецифических антител. При лабораторной диагностике титры антител в РСК к риккетсиям тифи (Музера) должны превышать титры антител к риккетсиям Провачека в 4–8 раз, минимальный диагностический титр при однократном исследовании 1:160, в связи с длительным (годы) выявлением антител к риккетсиям группы сыпного тифа необходимо исследование парных сывороток в динамике инфекционного процесса.

Клещевой риккетсиоз. Возбудитель – *Rickettsia sibirica* из группы клещевой пятнистой лихорадки. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica* – *R. sibirica subsp. sibirica*, *R. sibirica subsp. VJ-90*, *R. sibirica subsp. mongolotimonae*. На территории России доказано наличие первых двух подвидов, причем *R. sibirica subsp. VJ-90* – только на Дальнем Востоке. Доказанные случаи КР в РФ связаны только с *R. sibirica subsp.*

R. sibirica. В последние годы на Дальнем Востоке России О.Ю. Медяниковым с соавторами доказано наличие случаев заболеваний, клинически напоминающих КР, этиологическим агентом которых является *R. heilongjiangensis*, а основным переносчиком – клещи *H. concinna*. Случаи заболеваний выявляют преимущественно на юге Хабаровского края, характерна летняя сезонность заболеваний.

Клещевой риккетсиоз (сибирский клещевой тиф) – облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция, передаваемая человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*). 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*. Более 80 % заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края. Механизм передачи – трансмиссивный (инокуляция при присасывании переносчика с инфицированной слюной). Клинически заболевание проявляется лихорадкой, первичным аффектом на месте присасывания клеща, регионарным лимфаденитом, розеолезно-папулезной полиморфной сыпью, относительной доброкачественностью течения. В отличие от сыпного тифа, поражаются преимущественно сосуды кожи, а не головного мозга, деструкция эндотелиальных клеток сосудов менее выражена. В типичных случаях диагноз можно ставить клинически, из лабораторных методов чаще применяют РСК со специфическим антигеном.

Средиземноморская (марсельская) лихорадка – риккетсиоз из группы КПЛ, клиническая картина которого в целом схожа с клиникой других риккетсиозов этой группы. Характерны относительная доброкачественность течения, появление пятнистой сыпи на ладонях и подошвах и черных пятен, образующихся обычно в месте присасывания клеща (первичный аффект). *R. conorii* – возбудитель марсельской лихорадки экологически связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus*, различные фазы развития которых питаются на мелких млекопитающих, ежах, зайцах и собаках.

Эпидемиологическое значение имеет контакт с собаками, присасывание клещей (дворовые, синантропные очаги). Возможно заражение при раздавливании клещей, в том числе в некоторых случаях не исключается и аэрогенное инфицирование. Средиземноморская лихорадка распространена преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей, в Африке, Индии и Пакистане. В Африке возбудитель связан с различными видами клещей родов *Hyalomma* (*H. aegyptium*), *Haemaphysalis* (*H. leachi*), *Rhipicephalus* (*R. appendiculatus*, *R. evertsi*, *R. simus*), *Amblyomma* (*A. hebraeum*).

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

Астраханская пятнистая лихорадка. Возбудитель АПЛ – риккетсия, относящаяся к генокомплексу *R. conorii* из группы КПЛ, систематическое положение которой уточняется. Анализ белкового и антигенного состава штаммов возбудителя АПЛ, их генетических характеристик показал наличие ряда отличий от других представителей этого генокомплекса, которые можно использовать для его идентификации. 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 заболевания. Пик заболеваемости приходится на июль-август. Клинически существенных отличий от марсельской лихорадки не отмечено, преобладают формы средней тяжести, лихорадка, выраженный токсикоз, первичный эффект выявлялся редко и с трудом, отмечается выраженная пятнисто-розеолезно-папулезная или геморрагическая сыпь. Для лабораторной диаг-

ностики могут быть использованы различные серологические реакции (РСК, РНИФ, ИФА), предпочтительной является РНИФ с высокоочищенными корпускулярными антигенами из штаммов риккетсий АПЛ («антигенными пятнами») при начальном разведении сывороток крови 1:40. Очаги эпидемически активны преимущественно в Астраханской области, их существование выявлено на смежных территориях юга России (Калмыкия, Волгоградская область) и западной части Казахстана.

Иммунитет при риккетсиозах

У переболевших риккетсиозами группы КПЛ лиц развивается стойкий антитоксический и антибактериальный иммунитет. При риккетсиозах группы КПЛ после перенесенной инфекции создается стойкий иммунитет не только к данному виду риккетсий, но и перекрестный иммунитет к другим возбудителям группы КПЛ (наличие группоспецифического протективного липополисахаридного комплекса). При сыпном тифе он может быть нестерильным, закономерно через годы после эпидемического (вшивого) сыпного тифа возникают рецидивные формы (болезнь Брилля-Цинсера).

При лихорадке цуцугамуши, в связи с выраженной гетерогенностью генетических и антигенных свойств возбудителя, иммунитет типоспецифический, нестойкий. Возможны повторные заболевания, связанные преимущественно с заражением другими серовариантами ориенций.

При риккетсиозах группы КПЛ и СТ, лихорадке цуцугамуши доказано наличие стертых и бессимптомных форм инфекции, связанных как с гетерогенностью возбудителей, так и с неодинаковой резистентностью населения, в том числе наличием популяционного иммунитета.

В развитии специфической невосприимчивости ведущее значение имеет клеточный иммунитет в виде гиперчувствительности замедленного типа, выявляемой ранее с помощью внутрикожных аллергических проб (в настоящее время не применяют) или методов алергодиагностики *in vitro* – реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и реакции бластной

трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на специфические риккетсиальные аллергены.

Эколого-эпидемиологическая характеристика риккетсиозов

Эволюционно риккетсии связаны как с кровососущими, так и с некровососущими членистоногими. Некровососущие членистоногие являются, по-видимому, первичными хозяевами риккетсий-симбионтов. Для эпидемиологии большинства риккетсиозов определяющее значение имеют экологические особенности возбудителя и его связи с переносчиком.

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, ландшафтами, 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 различными видами иксодовых клещей, возбудитель везикулезного (осповидного) риккетсиоза *R. akari* – гамазовыми клещами *Allodermanyssus sanguineus* – гнездовыми паразитами мышей и крыс.

В России в настоящее время регистрируют заболевания двумя риккетсиозами группы КПЛ – клещевым риккетсиозом и астраханской пятнистой лихорадкой. Продолжающийся рост заболеваемости КР в России и сопредельных территориях позволяет отнести его к группе возвращающихся (reemerging, англ.) инфекций.

К настоящему времени установлено, что на территории России и Казахстана циркулируют не менее восьми видов риккетсий – *R. sibirica*, (*R. sibirica* subsp. *sibirica* u *R. sibirica* subsp. *BJ-90*), *R. slovacae*, *R. aeschlimannii*, *R. tarasevichiae*,

R. heilongjiangii, *R. raoultii* (генотипы *RpA4*, *DnS14*, *DnS28*), *R. conorii subsp. caspiensis* (Astrakhan), *R. helvetica*.

Как на эндемичных по КР, так и на территориях с отсутствием заболеваемости этой инфекцией преобладала не *R. sibirica*, а виды риккетсий группы КПЛ с неизученной патогенностью. Необходимо отметить широкое распространение *R. tarasevichiae* в клещах *I. persulcatus* в различных частях их ареала, *R. raoultii* (*RpA4*) – в различных видах клещей, преимущественно *D. reticulatus* и *D. marginatus*. *R. slovaca* выявлена в клещах *D. marginatus* в Ставропольском крае, Воронежской области; штамм этого вида риккетсий выделен в 1969 г. в Курганской области и недавно идентифицирован. *R. raoultii* (*DnS28*) выявлена в клещах *D. nuttalli*, а *R. raoultii* (*DnS14*) – в клещах *D. silvarum*, *D. nuttalli* и *D. niveus*. Реальная роль новых видов риккетсий в инфекционной патологии требует уточнения.

Вероятная эволюция риккетсий группы СТ направлена от клещевых риккетсиозов – через блошинные и гамазовые – к антропонозу, передаваемому вшами. *R. canadensis* и *R. tarasevichae* из группы «предшественников» (т. е. до разделения на группы СТ и КПЛ) связаны с иксодовыми клещами, однако имеют антигенные связи с риккетсиями группы СТ, прежде всего *R. typhi*, установлена возможность *R. canadensis* вызывать у человека цереброваскулиты.

R. felis, имеющая антигенные связи с риккетсиями групп СТ и по данным генетических исследований отнесенная к одной подгруппе с риккетсиями группы КПЛ *R. akari* и *R. australis*, экологически связана с кошками и дикими кошачьими, передается человеку через кошачьих блох *Ctenocephalides felis* и вызывает «тиф кошачьих блох».

Представитель группы СТ *R. typhi* – возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа экологически связан с эктопаразитами крыс и других грызунов, в том числе блохами (*Xenopsylla cheopis*), вшами (*Polyplax spinulosus*), гамазовыми клещами (*Ornityssus bacoti*). Эктопаразиты грызунов (блохи, вши, клещи) заражаются при кровососании на зараженных грызунах с накоплением риккетсий в их кишечниках (но не в слюнных железах) и выделением возбудителя с фекалиями. Механизм передачи риккетсий от зараженных блох

через их экскременты человеку аналогичен механизму передачи риккетсий Провачека через вшей. Заражение людей *R. typhi* может происходить алиментарным, аспирационным и трансмиссивным путями и быть связано с инфицированием фекалиями блох, гамазовых клещей или вшей, мочой грызунов. Возможна также передача через платяных вшей аналогично возбудителю эпидемического сыпного тифа (контаминация фекалиями).

На территории США описан отдельный природный цикл *R. prowazekii*, не связанный с человеком как хозяином и его моноксенным паразитом – платяной вошью (Bozeman F.M., Masiello S.A., Williams M.S., Elisberg B.L., 1975; Duma R.J., Sonenshine D.E., Bozeman F.M. et al., 1981; McDade J.E., 1987 и др.). В такой цикл вовлечены белки-лягушки *Glaucomys volans* и беличьи вши *Neohaematopinus scuiropteri*.

Белки являются хозяевами многочисленных видов эктопаразитов гнездово-норного комплекса (клещи, блохи, вши), однако именно беличьи вши являются специфическим переносчиком возбудителя СТ и могут передавать его не только белкам, но и человеку. В условиях природного цикла отмечена высокая адаптация как теплокровного хозяина (белки-лягушки), так и их эктопаразитов (вши, блохи) к *R. prowazekii*, что свидетельствует о длительной сопряженной эволюции в условиях данной паразитарной системы. В условиях очага осенью и ранней весной инфицируется до 40 % белок без выраженной заболеваемости или смертности.

Риккетсии не оказывают выраженного патогенного действия и на эктопаразитов белок, в отличие от действия *R. prowazekii* на переносчика эпидемического сыпного тифа – платяную вошь, приводящего к 100 % гибели инфицированной популяции переносчика (несовершенная адаптация).

Эта форма сыпного тифа является зоонозной. Спорадические случаи СТ у людей, связанные с белками-лягушками, отмечены в Джорджии, Вирджинии, Северной Каролине, Теннесси, Индиане, Иллинойсе, Огайо, Пенсильвании, Мэриленде, Массачусетсе, Нью-Джерси, Нью-Йорке и Калифорнии. Белки-лягушки в США – основной резервуарный хозяин *R. prowazekii*. Возбудитель циркулирует между белками-лягушками и их вшами

(*Neohaematopinus scuiropteri*) преимущественно во время зимы, когда популяции концентрируются в гнездах. *N. scuiropteri* не питаются на людях, но беличьи блохи (*Orchopeas howardi*) и другие блохи питаются и могут иметь важное значение в передаче риккетсий Провачека человеку. Вдыхание микроорганизмов с инфицированными экскрементами вшей или контакте с белками могут также иметь значение в трансмиссии возбудителя человеку.

Классический эпидемический сыпной тиф представляет собой антропоноз, источником возбудителя при котором всегда является больной человек. *R. prowazekii* может персистировать только в организме человека, переболевшие люди в эпидемиологическом аспекте представляют собой «сыпнотифозный потенциал». Платяная вошь является лишь переносчиком с несовершенной адаптацией к *R. prowazekii* и не может сохранять этого возбудителя в своей популяции без участия сыпнотифозного больного (носителя). В организме вшей (платяных и головных) риккетсии размножаются в эпителиальных клетках кишечника с набуханием и отслоением инфицированных клеток вплоть до нарушения анатомической целостности пищеварительного тракта, что закономерно приводит к гибели переносчика. В слюнных железах и слюне вшей риккетсий не содержится. Заражение человека происходит путем втирания инфицированных экскрементов вшей при расчесах, реже – при вдыхании аэрозолей с высохшими фекалиями переносчика.

В современных условиях отмечают преимущественно болезнь Брилля-Цинссера – рецидивный сыпной тиф у ранее переболевших (длительная персистенция возбудителя в организме хозяина). Эпидемические вспышки сыпного тифа возможны при наличии источника (больного сыпным тифом или болезнью Брилля-Цинссера) и педикулеза (прежде всего платяных вшей) у больного и в его окружении. По мере ликвидации эпидемического сыпного тифа и естественных демографических процессов сокращения численности людей, ранее переболевших сыпным тифом, вероятность появления случаев болезни Брилля сокращается, что находит свое отражение в резком сокращении регистрируемой заболеваемости.

Микробиологическая диагностика риккетсиозов

Лабораторная диагностика сыпного тифа и других риккетсиозов включает микроскопические методы, выделение возбудителя, определение его антигенов и ДНК, выявление антител к риккетсиям соответствующих видов. Чаще используют серологические (РСК, РНГА, РНИФ, ИФА) и молекулярно-генетические (ПЦР, определение нуклеотидных последовательностей фрагментов генов) методы.

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, HeLa, Hep-2, L929), клеток членистоногих.

Животным и при заражении куриных эмбрионов вводят дефибрированную кровь или суспензию растертых на физиологическом растворе сгустков крови, биопсийного материала кожи, а также других тканей больного в зависимости от формы поражений.

При заражении клеточных культур используют плазму, гепаринизированную (или обработанную ЭДТА) кровь, биопсийный материал. Целесообразно выделение возбудителя не только от больного, но и из переносчиков (клещи, блохи, вши).

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

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 влагиалищных оболочках яичка. В ряде случаев может возникать специфический перитонит, риккетсии накапливаются в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов различных органов и тканей (тестикулы, мозг, селезенка, надпочечники). Животных вскрывают на высоте лихорадки, одно из биопробных животных оставляют для серологического исследования (как правило, через 3–4 недели после заражения).

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

При пассажах штаммов риккетсий на морских свинках наиболее часто используют 10 % суспензии головного мозга и яичек, в ряде случаев также селезенок, надпочечников, реже – печени и почек (лихорадка Ку, крысиный сыпной тиф). При лихорадке цуцугамуши, крысином и осповидном риккетсиозах, лихорадке Ку для изоляции возбудителя можно применять белых мышей. Их заражают внутрибрюшинно 10 % суспензиями риккетсиальных материалов в объеме 0,5 мл. Летальность у мышей чаще отмечают при заражении *O. tsutsugamushi*, *R. akari*, реже – *R. typhi*.

При подкожном заражении морских свинок и белых мышей *Coxiella burnetii* характерно образование подкожного инфильтрата на месте введения с накоплением кокциелл. В ряде случаев при экспериментальных риккетсиозах воспроизводят

тестикулярные, легочные, перитонеальные и глазные формы инфекционного процесса.

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, селезенки, головного мозга).

По результатам овоскопии для заражения отбирают нормально развившиеся куриные эмбрионы с характерным сосудистым рисунком. Заражение проводят с соблюдением строгих асептических условий в специальном стерильном боксе. После дезинфекции спиртом, затем – йодной настойкой, с последующей обработкой смоченной спиртом поверхности куриного яйца пламенем через пробуравленное в скорлупе отверстие над вершиной воздушной камеры проводят заражение риккетсиальной суспензией в объеме до 0,5 мл проколом в полость желточного мешка. Отверстие в скорлупе герметизируют расплавленным стерильным парафином. Для контроля на стерильность суспензии для заражения параллельно высевают на специальные среды (сахарный бульон, тиогликолевая среда, среды для выявления контаминации микоплазмами).

Для культивирования риккетсий группы КПЛ используют 4–5-суточные эмбрионы, для риккетсий группы сыпного тифа и ориенций – 6–7-суточные, для кокциелл Бернета – 7–8-суточные. Зараженные яйца помещают в термостат при влажности 45–60 % и инкубируют при оптимальной для каждой группы риккетсий температуре до специфической массовой гибели эмбрионов. Оптимальной температурой для накопления риккетсий группы сыпного тифа, ориенций и *R. akari* являются +35 °С, риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок +33 °С.

При культивировании учитывают сроки гибели зараженных эмбрионов, видимые изменения (геморрагические поражения), интенсивность накопления риккетсий. Погибшие в течение

трех суток после заражения эмбрионы отбраковывают (неспецифические проявления, чаще – травматическая гибель). При дальнейшей ежедневной овоскопии отбирают для вскрытия погибшие эмбрионы (отсутствие подвижности эмбрионов, утрата сосудистого узора).

Куриные эмбрионы вскрывают в стерильных условиях, извлекают желточные мешки, которые и используют для дальнейших пассажей. Параллельно делают мазки из сосудов желточного мешка для световой и люминесцентной микроскопии (определение накопления риккетсий, контаминации посторонней микрофлорой).

Гибель эмбрионов при культивировании риккетсий группы сыпного тифа наступает в более поздние сроки (6–10-е сутки после заражения, иногда и позже), чем риккетсий группы КПЛ (4–6-е сутки), сопровождается более интенсивным накоплением риккетсий при менее выраженных изменениях геморрагического характера. Заражение куриных эмбрионов коксиеллами Бернета вызывает относительно позднюю гибель эмбрионов (6–8-е сутки) при интенсивном размножении возбудителя без выраженных изменений самого эмбриона.

Для культивирования риккетсий могут быть использованы как первично трипсинизированные, так и перевиваемые культуры клеток. Большинство видов риккетсий размножаются в культурах клеток почечного эпителия, мезотелия, перевиваемых линиях клеток Vero, HeLa, Hep-2, L929. Коксиеллы Бернета хорошо размножаются также в культурах фибробластов куриного эмбриона и морских свинок, макрофагов и ретикулярных клеток костного мозга и селезенки. Получены данные о возможности культивирования на культурах клеток Vero и Hep-2 риккетсий, не культивируемых на традиционных моделях – морских свинках и куриных эмбрионах (*R. tarasevichiae*, риккетсии подгруппы *R. massiliae*).

Для пассирования культуры клеток подвергают версенизации по стандартной методике. Культуры клеток Vero и Hep-2 выращивают в стеклянных флаконах, засев проводят в концентрации 150 тыс. клеток на 1мл. В качестве питательной среды используют среду Игла MEM с двойным набором аминокислот, к общему объему добавляют до 10 % эмбриональной сыворотки.

Подготовленные флаконы заражают 10 % риккетсиальной суспензией в объеме 0,5 мл на флакон. Зараженные флаконы центрифугируют при 800 об/мин при температуре +22 °С в течение 30 мин, после центрифугирования во все флаконы добавляют среду поддержки (Игла МЕМ с добавлением эмбриональной сыворотки до 1 %) в объеме 1,5 мл на флакон. Флаконы с зараженными клетками культивируют в углекислотном термостате при температуре 35,6 °С в течение восьми суток.

После завершения инкубации все флаконы подвергают замораживанию в низкотемпературном холодильнике на –20 °С, а потом оттаиванию, для разрушения клеток и максимального выхода из них микроорганизмов. После оттаивания материал центрифугируют 10 минут при 3000 об/мин, супернатант в объеме 0,5 мл берут на следующий пассаж, а из 0,2 мл делают мазки, остатки супернатанта хранят в криобирках в низкотемпературном холодильнике. Инфицированность и стерильность культуры клеток определяют в мазках, окрашивая их по Романовскому – Гимза и методом флуоресцирующих антител. Отсутствие посторонней микрофлоры в пассажах контролируется также посевом на питательные среды (сахарный бульон, тиогликолевая среда, среда Сабуро, среды на микоплазмы).

Развитие инфекции в клеточных культурах у различных видов родов *Rickettsia* и *Orientia* отличается. Для риккетсий Провачека и ориенций цуцугамуши характерно накопление микроорганизмов в больших количествах в отдельных клетках (клетки Музера). Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и освобождением микроорганизмов с распространением инфекции на соседние клетки.

У риккетсий группы КПЛ накопление возбудителя в отдельных клетках не сопровождается их переполнением, риккетсии еще на ранней стадии выходят из клеток без существенных их повреждений с быстрым распространением инфекции клеточной культуры. Дегенеративные изменения клеток обусловлены преимущественно токсическим действием риккетсий.

Методы выделения и последующей идентификации риккетсий требуют специальной подготовки, соблюдения режимных требований (возбудители 2–3-й групп 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.

При изучении штаммов риккетсий придерживались классической схемы дифференциации, предложенной П.Ф. Здродовским и Е.М. Голинович (1972), которая включает:

- изучение морфологии;
- характеристику размножения при культивировании в желточных мешках куриных эмбрионов;
- воспроизведение экспериментальной инфекции на лабораторных животных;
- иммунологическую характеристику в опытах перекрестного иммунитета;
- серологический анализ антигенной структуры.

В последние годы выявлен ряд новых риккетсий, не культивируемых на традиционных риккетсиологических моделях (лабораторные животные, куриные эмбрионы). Для их культивирования использована клещевая экспериментальная модель (воспроизведение естественного цикла развития иксодид) и длительно культивируемые линии клеток млекопитающих (Vero, Hep-2) и иксодовых клещей.

Для группоспецифической идентификации риккетсий группы КПЛ можно использовать РСК с сыворотками крови биопробных морских свинок и цельнорастворимыми антигенами оригинальных штаммов риккетсий и музейных штаммов известных видов. Дифференциация риккетсий группы КПЛ ранее базировалась преимущественно на учете их токсических свойств, а также использовании корпускулярных антигенов и иммунных мышинных сывороток для идентификации риккетсий. Можно использовать метод флюоресцирующих антител с мазками-отпечатками желточных мешков куриных эмбрионов, ИФА и РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы КПЛ и сыпного тифа производства Пермского филиала ФГУП «НПО «Микроген».

Дальнейшая идентификация проводится в перекрестной РСК с сыворотками белых мышей и набором антигенов риккетсий, в РНИФ с моноклональными антителами к риккетсиям, а также с помощью генетических методов (рестрикционный анализ ДНК, полимеразная цепная реакция с использованием праймеров области гена цитратсинтазы и белкового антигена 190 кДа с последующим определением нуклеотидных последовательностей амплифицированных фрагментов ДНК и др.).

Серологическая диагностика

Реакцию Вейля-Феликса (см. раздел «Антигенное строение риккетсий») с протейными антигенами и варианты реакции агглютинации со специфическими риккетсиальными антигенами в настоящее время практически не применяют в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью. Существует более чувствительный метод микроагглютинации с мечеными флюорохромом риккетсиями для серодиагностики риккетсиозов группы СТ производства Пермского филиала ФГУП «НПО «Микроген».

В течение многих десятилетий 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. Комлементсвязывающие 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 важнейших риккетсиозов этой группы – клещевого сыпного тифа, пятнистой лихорадки Скалистых гор и марсельской лихорадки соответственно. Более четкая видовая дифференциация внутри групп осуществляется

с помощью корпускулярных антигенов, однако чаще не в РСК, а в РНИФ. Антигены и другие ингредиенты для РСК выпускают в Пермском филиале НПО «Микроген».

Реакцию непрямой гемагглютинации применяют для диагностики риккетсиозов как группы СТ, так и группы КПЛ. В качестве гемосенситина используют комплекс ЛПС и белковых антигенов. В нашей стране метод применяется преимущественно для выявления антител к риккетсиям группы СТ. Препарат выпускают в Пермском филиале НПО «Микроген». РНГА – наиболее ранний метод выявления текущей (острой) риккетсиозной инфекции, выявляет преимущественно IgM-антитела, быстро исчезающие после перенесения инфекции. Латекс-агглютинация в целом близка по своим параметрам к РНГА, используется как метод первичного тестирования сывороток крови, группоспецифична, выявляет как IgM-, так и IgG-антитела. В связи с высокой перекрестной реактивностью внутри группы СТ не позволяет дифференцировать эпидемический и эндемический сыпной тиф.

Иммуноферментный анализ применяют для серодиагностики риккетсиозов групп СТ и КПЛ, лихорадки цуцугамуши. Применяют различные варианты ИФА с использованием ренографин-очищенных антигенов для сенсibiliзации планшет. 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 России выпускают тест-системы ИФА для выявления антигенов коксиелл Бернета и антител к ним (Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера).

В последние годы в Омском НИИ природно-очаговых инфекций разработан ИФА для выявления антител к риккетсиям группы КПЛ, показана эффективность применения ИФА с антигеном *R.sibirica* для диагностики клещевого риккетсиоза (Абрамова Н. и др., 2009, 2010).

Реакция непрямой иммунофлюоресценции считается «золотым стандартом» серодиагностики риккетсиозов, используемым в большинстве лабораторий. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, воспроизводимостью,

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. В России корпускулярных антигенов для РНИФ не выпускают, экспериментальные серии производят НИИЭМ им. Гамалеи Минздравсоцразвития РФ, Омский НИИ природно-очаговых инфекций, Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера.

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 белковым антигенам риккетсий. Коммерческие наборы для иммуноблота находятся в стадии разработки.

Диагноз лихорадки Ку вследствие полиморфизма клиники невозможен без лабораторного подтверждения. 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.

Молекулярно-биологические методы

Генетические методы находят все более широкое применение для изучения и идентификации риккетсий. Среди них используют анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК (ПДРФ), метод геномной дактилоскопии (ДНК-зонды), анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов амплифицированной в полимеразной цепной реакции ДНК (ПДРФ аДНК ПЦР), гелевый пульсовый электрофорез, метод сравнения нуклеотидных последовательностей.

Рестрикционный анализ требует для своего осуществления большого количества ДНК, что на первых этапах генетического изучения риккетсий требовало накопления биомассы риккетсий на чувствительных моделях (желточные мешки куриных эмбрионов, культуры клеток). Использование методов, основанных на полимеразной цепной реакции, является более рациональным. При этом не только не требуется длительное

культивирование микроорганизмов, но часто эти варианты генетического анализа оказываются более чувствительными и специфичными.

В основе предложенного R.L. Regnery (1991) метода идентификации и дифференциации риккетсий был положен анализ генов, кодирующих цитратсинтазу (*gltA*) и белок rOmpA (*ompA*), основанный на полиморфизме фрагментов рестрикции. Цитратсинтаза является компонентом почти всех живых клеток и ферментом главного цикла метаболизма – цикла лимонной кислоты, играющей ключевую роль в выработке энергии и в обеспечении биосинтетических метаболитов. При помощи ПЦР – амплификации было показано присутствие этого гена в хромосомах всех риккетсий. Определение ПЦР ПДРФ профилей, полученных после расщепления продуктов ПЦР с рестриктазой (эндонуклеазой) *Alu* I, было использовано для изучения геномных различий риккетсий. Только пять генотипов имели свои характерные профили – *R. akari*, *R. australis*, *R. japonica*, *R. massiliae* и *R. bellii*. Все остальные виды изученных риккетсий группы КПЛ характеризовались идентичными профилями.

Дендрограмма генотипического родства секвенсов риккетсиальной цитратсинтазы, полученная в результате анализа ПЦР ПДРФ и оценки процента замены нуклеотидных оснований, свидетельствует о промежуточном положении *R. canadensis* между кластером, включающим риккетсии сыпнотифозной группы (*R. prowazekii*, *R. typhi*) и другим кластером, включающим риккетсии группы КПЛ (Regnery R.L. et al., 1991). Установлена гетерогенность вида *R. conorii*. Используя праймеры, амплифицирующие 532 первых основания и ферментативное расщепление с помощью эндонуклеаз *Pst* I и *Rsa* I, можно дифференцировать все изученные риккетсии группы КПЛ, за исключением *R. africae* и *R. parkeri* (Eremeeva M. et al., 1994 b).

Несмотря на высокую перспективность, особенно для диагностики новых риккетсиозов и анаплазмозов, эти 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 – вызываемого *R. slovaca* синдрома TIBOLA (англ. – *tick borne lymphadenopathy* – «лимфоаденопатия после присасывания клеща»), риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis* и др.

Оптимальным для идентификации риккетсий является метод сравнения нуклеотидных последовательностей продуктов ПЦР – амплификации. Первоначально при изучении риккетсиального генома был секвенирован и использован для проведения филогенетического анализа рода *Rickettsia* ген 16S rRNA (Stochard D.R., Fuerst P.A., 1995; Roux V., Raoult D., 1995). Специфические последовательности были определены для каждого вида, при этом установлено высокое сходство последовательностей – от 97,2 до 99,9 %.

В бактериологии принятым критерием для отнесения различных штаммов к одному виду является 70 % уровень гомологии ДНК (Wayne L.G. et al., 1987). Применение этого критерия к риккетсиям группы КПЛ показывает его относительность. На основании этого критерия *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica* и *R. montanensis* должны быть отнесены к одному виду (Walker D., 1988, 1989). Понятно, что сравнение последовательностей 16S rRNA с учетом высокой степени гомологии риккетсий является оптимальным подходом для филогенетического анализа. Для многих представителей рода *Rickettsia* были изучены и некоторые другие последовательности – *ompA*, *ompB*, *glt A*, ген, кодирующий 17 кДа, которые также используются для классификации и номенклатуры риккетсий.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

С учетом внутриклеточного цикла жизни риккетсий определение их антибиотикочувствительности классическими микробиологическими методами невозможно. Для этих целей используют лабораторных животных, развивающиеся куриные эмбрионы и различные модели клеточных культур. Рост риккетсий подавляется п-аминобензойной кислотой, этот эффект снимается п-оксибензойной кислотой. Сульфамиды не влияют на рост. Пенициллины и аминогликозиды неэффективны про-

тив риккетсий в клеточных системах. Отмечена чувствительность риккетсий к тетрациклинам, хлорамфениколу (левомицетину), из макролидов – к джозамицину и кларитромицину. Все изученные виды оказались чувствительными к фторхинолонам (офлоксацину, перфоксацину, спарфлоксацину, цiproфлоксацину). Препараты тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) и левомицетин оказывают риккетсиостатическое действие.

Выявлены существенные отличия чувствительности различных риккетсий к эритромицину и рифампицину. Риккетсии группы СТ более чувствительны к эритромицину, чем риккетсии группы КПЛ. Риккетсии группы СТ и большинство исследованных риккетсий группы КПЛ чувствительны к рифампицину, кроме филогенетического кластера (генетической подгруппы) *R. massiliae* (*R. massiliae*, *R. rhipicephali*, *R. aeschlimannii*, *R. montanensis*), что свидетельствует о таксономической значимости этого признака. Их резистентность к рифампицину связана с дивергенцией в этой подгруппе гена, кодирующего РНК – полимеразу.

Лечение и профилактика риккетсиозов

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 ориентаций лечение необходимо продолжать 2–3 дня после нормализации температуры.

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.

Апатогенные риккетсии и концепция эндоцитобиоза прокариотов

Бактериальная инфекция на клеточном уровне представляет собой результат взаимодействия клеток двух типов – прокариотической (возбудителя) и эукариотической (клеток хозяина). В относительно недавнем прошлом между бактериями и вирусами выделяли небольшую группу внутриклеточных и мембранных паразитов (риккетсии, хламидии, микоплазмы), таксономическое положение и основные свойства которых описывали крайне неточно, как «переходные» между вирусами и бактериями, что, к сожалению, тиражируется и в некоторых современных изданиях. В дальнейшем уточнено таксономическое положение этих прокариотов, особенности их внутриклеточной микроэкологии, выявлен ряд новых представителей микроорганизмов этой группы. К настоящему времени описана большая группа отличающихся от классических бактерий по экологии и собственным характеристикам прокариотов – облигатных или факультативных паразитов эукариотических клеток.

Анализ современных данных по генетике этих микроорганизмов свидетельствует об общности их происхождения и позволяет установить их эволюционные связи (Olsen G.L. et al.,1994; Roux V. and Raolt D.,1999; Emelyanov V. and Sinitsyn B.,1999; Rydkina E. et al.,2000). Между относящимися к группе облигатных внутриклеточных паразитов риккетсиями и хламидиями оказались такие разные, с точки зрения фенотипических представлений рода, как коксииеллы, франциселлы, легионеллы, бруцеллы, эрлии, бартонеллы, вольбахии, анаплазмы,

неориккетсии и другие. Однако по данным молекулярно-биологических исследований все они относятся к различным «ветвям» класса *Proteobacteria*.

Несмотря на существенные отличия собственных свойств этих возбудителей и эпизоотолого-эпидемиологических закономерностей вызываемых ими инфекций, они характеризуются рядом общих экологических и биологических характеристик. Среди них – облигатный или факультативный эндосимбиоз в эукариотических клетках, прежде всего в фагоцитах (незавершенный фагоцитоз), отсутствие четких критериев патогенности и классических бактериальных эндотоксинов, грамотрицательность, преобладание мелких кокко-бациллярных форм, небольшой размер генома, высокая степень зависимости от продуктов метаболизма клеток хозяина (не культивируются или плохо культивируются на питательных средах, требуют в составе сред наличия крови, ряда аминокислот и других факторов роста), широкое распространение среди различных эукариотических клеток (от простейших до человека).

Между специфическими особенностями паразита и его экологическими характеристиками существует определенная связь, обусловленная длительной сопряженной коэволюцией сочленов их паразитарных систем. Отличия между прокариотами – симбионтами эукариотических клеток касаются преимущественно степени их паразитизма, экологических микрониш, специфичности взаимосвязей микроорганизмов с определенными типами хозяев.

Трем типам организации паразитарных систем (замкнутой, полужамкнутой и открытой) соответствуют и три типа паразитизма – облигатный (большинство представителей экологической группы эндоцитобионтов – риккетсии, хламидии, коксииеллы, эрлихии), факультативный (более характерен для бартонелл, франциссел) и случайный (основная среда обитания- внешняя среда), характерный для легионелл. Однако, несмотря на то, в какой части паразитарной системы находится основная часть популяции возбудителя – гостальной (например, в условиях двухчленной паразитарной системы «возбудитель – теплокровное»), векторной (в условиях трехчленных паразитарных систем многих облигатно-трансмиссивных

инфекций) или внеорганизменной (при сапронозах), основной экологической особенностью прокариотов – эндосимбионтов остается их паразитирование в соответствующих эукариотических клетках, в том числе – в условиях внешней среды (в простейших). В ряду облигатные – факультативные – случайные паразиты меняется не столько их микроэкологическое (эндосимбиотическое) отношение к эукариотическим клеткам, сколько типы и обязательность определенных хозяев.

Биологическая роль бактерий – эндосимбионтов становится более определенной с учетом результатов генетических исследований, свидетельствующих об эволюционном родстве риккетсий и митохондрий эукариотов, наличии у них общего предка – внутриклеточного эндосимбионта (Olsen G. et al., 1994; Emelyanov V. and Sinitzin B., 1999; Емельянов В.В., 2000). Приобретение предшественником эукариотической клетки бактериального (риккетсиального) эндосимбионта, давшего начало митохондриям, сыграло определяющую роль в развитии эукариотического мира. Одновременно с этим эволюционировали и прокариоты – эндосимбионты.

Наиболее изучены эндоцитобионты – патогены человека и животных, многие из которых (риккетсии, эрлихии, бартонеллы) являются возбудителями природно-очаговых инфекций, имеют широкий круг эукариотических клеток – мишеней, часть из которых является более или менее специфичной для отдельных родов и видов микроорганизмов. Все бактерии-эндоцитобионты являются внутрифагоцитарными паразитами, часто имеют тропность к определенным клеткам кровяного ряда и системы эндотелия, вступают в специфический лигандно-рецепторный контакт с плазматическими мембранами эритроцитов, различных фагоцитов, эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла.

Экологической нишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (риккетсии группы КПЛ) и ядро эукариотической клетки. У них имеется транспортная система переноса АТФ – АДФ, известная только у митохондрий и другого внутриклеточного паразита – хламидий. Однако если хламидии не способны самостоятельно генерировать АТФ и являются облигатно энергезависимыми от клетки-хозяина

паразитами, то у риккетсий имеются и собственные системы синтеза АТФ.

Клетками-мишенями для возбудителя ГАЧ являются гранулоциты, моноцитарного эрлихиоза – моноциты, бартофель – эритроциты, кокциелл и хламидий – эпителиальные клетки, для легионелл, бруцелл, франциссел – макрофаги, моноциты, нейтрофилы, для микоплазм и уреоплазм – мембраны различных эукариотических клеток.

Особый интерес представляет изучение механизмов, обеспечивающих незавершенный фагоцитоз и длительную персистенцию возбудителей-эндоцитобионтов. Среди них – способность разрушать фагосому до слияния с лизосомой (особенно выражена у риккетсий), препятствовать фагосомо-лизосомальному слиянию (размножение в эндосомах бруцелл, легионелл), подавление окислительного взрыва в макрофагах (многие эндосимбионты), устойчивость в фаголизосомах (кокциеллы). Для большинства эндоцитобионтов характерна антигенная мимикрия, наличие перекрестнореагирующих антигенов с тканевыми детерминантами хозяина. Многих более низкоорганизованных хозяев (беспозвоночных) бактерии-эндосимбионты наделяют дополнительными полезными свойствами, способствуют увеличению биоразнообразия, влияют на процессы размножения, например, у насекомых, нематод (Громов Б.В., 1978; Bourtzis K., Braig H.V., 1999 и др.).

Менее всего изучены апатогенные для теплокровных эндосимбионты. Наиболее пристального внимания в этом плане заслуживают представители рода *Rickettsia* в связи с их эволюционным родством с митохондриями эукариотов. В этом аспекте наибольший интерес представляют риккетсии – предшественники разделения на группы КПЛ и сыпного тифа. Среди них описаны эндоцитобионты эукариотических клеток насекомых – *Adalia bipunctata bacterium* (AB bacterium), *Adalia decempunctata bacterium* (AD bacterium), *Pea Aphid rickettsia* (PAR), которые филогенетически тесно связаны с *R. canadensis* и *R. bellii*. Уникальность этой группы заключается в том, что они занимают экологические ниши как среди питающихся кровью, так и среди некровососущих насекомых. Ряд новых видов риккетсий, относящихся к группе КПЛ по мере изучения переходят

из непатогенных для человека в новые патогены (*R. slovaca*, *R. raoultii*, *R. rhipicephali* и другие).

Применение современных методов изоляции и культивирования с использованием лабораторных линий клещей и культур клеток позволило выделить из клещей ряд новых представителей порядка *Rickettsiales* (Samoylenko I. et al., 2003; 2006; Kumpan L., 2007; Mediannikov O. et al., 2008; Rudakov N. et al., 2009), не культивируемых на классических риккетсиологических моделях. Необходимо заметить, что часть из них к настоящему времени уже считается патогенами человека (например, *R. raoultii*). Одновременно описывают все новые генотипы риккетсий с неустановленной патогенностью. Наибольшее число выявленных апатогенных риккетсий относится к группе *R. massiliae*.

В результате проведенных нами в последние годы исследований выявлен в иксодовых клещах, изолирован с помощью культур клеток и воспроизведения естественного цикла метаморфоза иксодид, изучен с помощью клещевой экспериментальной модели, моноклональных антител и молекулярно-биологических методов ряд риккетсий группы КПЛ, в том числе описанные как новые виды *R. raoultii* и *Rickettsia tarasevichae* (Rudakov N. et al., 1999; Rydkina E. et al., 1999; Schpynov S. et al., 2003; Шпынов С.Н. и др., 2005; Samoylenko I. et al., 2003, 2006; Mediannikov O. et al., 2008). Они характеризуются высокой адаптацией к иксодовым клещам, близкой к 100 % трансвариальной передачей, некультивируемостью на традиционных риккетсиологических моделях (особенно морских свинок и куриных эмбрионах), отличиями морфологических и антигенных свойств, слабой иммуногенностью.

Одной из важнейших биологических особенностей этих впервые описанных риккетсий являлась неспособность их накопления на традиционных риккетсиологических моделях (морские свинки-самцы, развивающиеся куриные эмбрионы). Изоляция риккетсий новых генотипов потребовала разработки новых методологических подходов с использованием чувствительных линий эукариотических клеток и воспроизведения естественного цикла метаморфоза инфициро-

ванных переносчиков в лабораторных условиях, что описано в соответствующих разделах монографии.

Существует мнение, что риккетсии группы сыпного тифа (*R. prowazekii*) в наибольшей степени сходны с митохондриями, как в отношении экологической ниши, так и в отношении «стиля жизни» (Емельянов, 2000). Однако нам представляется, что близких «родственников» митохондрий следует искать среди апатогенных риккетсий, прежде всего из группы предшественников.

Краткие данные о распространении риккетсий группы КПЛ

Риккетсиозы группы КПЛ являются классическими зоонозами, географическое распространение инфекционного агента связано, в первую очередь, с ареалом их переносчиков (преимущественно иксодовыми клещами), которые являются основным резервуаром риккетсий в природе.

К наиболее значимым представителям группы КПЛ с широким географическим распространением и высоким уровнем заболеваемости относятся *R. rickettsii*, *R. conorii* и *R. sibirica*.

В последние годы отмечается увеличение числа вновь выявленных представителей этой группы, за 20 лет этот список пополнили 14 риккетсий, которые получили официальный статус вида: *R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. asiatica*, *R. felis*, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. honei*, *R. hoogstraalii*, *R. japonica*, *R. massiliae*, *R. peacockii*, *R. raoultii*, *R. slovacica*, *R. tamurae*, выявленных в разных регионах мира, что связано с совершенствованием методов их лабораторной диагностики и идентификации.

R. rickettsii – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) имеет распространение в Америке, *R. conorii* – возбудитель марсельской (средиземноморской) лихорадки в странах Средиземноморского бассейна, *R. sibirica* – возбудитель клещевого риккетсиоза (клещевого сыпного тифа) в азиатской части России, Казахстане, Монголии и Китае, *R. africae* – возбудитель африканской клещевой лихорадки, *R. slovacica* – возбудитель синдрома TIBOLA (DEBONEL) в Европе, *R. honei* –

возбудитель лихорадки острова Флиндерс (выявлен также в Азии и Америке), *R. japonica* – возбудитель японской пятнистой лихорадки, *R. australis* – возбудитель австралийского клещевого риккетсиоза, *R. akari* – возбудитель осповидного или гамазового клещевого риккетсиоза, *R. felis* (связана с кошачьими блохами, распространена в различных регионах мира), *R. aeschlimannii* (выявлена преимущественно в клещах рода *Hyalomma* в Африке и южных регионах Евразии), *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).

Несмотря на большое число публикаций о новых риккетсиях группы КПЛ, данные об их распространении в достаточной степени не систематизированы и продолжают уточняться. В Европе к настоящему времени установлена циркуляция нескольких новых представителей этой группы – *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. massiliae*, *R. conorii subsp. caspiensis* (возбудитель астраханской клещевой пятнистой лихорадки).

Наиболее изучена *R. slovacica*, впервые выделенная в бывшей Чехословакии (Brezina R.G. et al., 1969 и др.). В дальнейшем штаммы этого возбудителя выделены в Армении (Tarasevich I.V. et al., 1976; Rehacek J. et al., 1977), Австрии (Sixl W. et al., 1973), Германии, Венгрии (Rehacek J. et al., 1977, 1979). В конце 80-х были получены косвенные данные, свидетельствующие также о вероятности циркуляции *R. slovacica* в европейской части России, Болгарии, Бельгии (Rehacek J., Tarasevich I.V., 1988). Недавно установлено распространение штаммов этого возбудителя во Франции, Швейцарии, в Крыму, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии (Beati L. et al., 1992; Oteo J.A. et al., 2006; Chmielewski T. et al., 2009; Vitorino L. et al., 2007; Punda-Polic V. et al., 2002)

В последнее время *R. slovacica* рассматривается как агент лимфоаденопатии от присасывания клеща – синдрома TIBOLA: от «tick-borne lymphadenopathy» (Lacos A., Raoult D., 1999). В 1997 году описан первый случай инфекционного заболевания, вызванного *R. slovacica* (Raoult D., Verbis Ph., Roux V. et al., 1997). В настоящее время в Европе подтверждены несколько случаев синдрома TIBOLA, связанных с *R. slovacica*, главным

образом в Венгрии, Франции и Испании (Lacos A., 1997; Ibarra V. et al., 2003; Komitova R. et al., 2003; Cazorla C. et al., 2003).

Нами по результатам исследований с моноклональными антителами впервые установлено распространение близких по антигенной структуре к *R. slovaca* риккетсий в азиатской части России (Рудаков Н.В. и др., 1996, 1997; Rudakov N. et al., 1999). 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 (Шпынов С.Н. и др., 2001). В России единственный штамм *R. slovaca* был выделен в Мокроусовском районе Курганской области (Зауралье) в 1969 г. д-ром мед. наук М.С. Шайманом из клещей *D. marginatus* (Шпынов С.Н. и др., 2003).

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 (Fournier P.-E. et al., 2004; Beninati T. et al., 2002; Dobec M. et al., 2009; Chmielewski T. et al., 2009; Sarih M. et al., 2008). Несмотря на то что *R. helvetica* не была изолирована от больных людей, её 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 (Nilsson K. et al., 1999; Fournier P.-E. et al., 2000, 2004; Nilsson K. et al., 2002). 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* (Nilsson K. et al., 2010).

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 (Шпынов С.Н. и др., 2005; Нефедова В.В. и др., 2008). К настоящему времени можно констатировать возможность распространения

R. helvetica-подобных вариантов риккетсий в Евразии в ареалах клещей комплекса «*Ixodes persulcatus*-*Ixodes ricinus*».

В странах Средиземноморского бассейна, на Ближнем и Дальнем Востоке основным агентом клещевых пятнистых лихорадок является *R. conorii* – этиологический агент марсельской лихорадки. Заболевания этой инфекцией регистрируют в Италии, Испании, Франции, Португалии, Греции, Турции, Румынии, Болгарии, Тунисе, Алжире, Марокко, Ливии, Египте (Olmer D., Olmer J., 1957; Tringali G. et al., 1987; Baccelar F. et al., 1995 и др.). Клещи рода *Rhipicephalus* являются вектором возбудителя израильской пятнистой лихорадки – «Israeli tick typhus rickettsia» (Goldwasser R.A. et al., 1974). Этиологический агент израильской пятнистой лихорадки – предполагаемый новый вид *R. sharoni* или *R. israeli* (Goldwasser R.A. et al., 1974; Gross M.E. et al., 1982; Sarov B. et al., 1987; Shaked J. et al., 1988; Roux V., Raoult D., 1992; Manor E. et al., 1992) в результате проведенного молекулярно-биологического изучения окончательно был идентифицирован как *R. conorii* subsp. *israelensis* subsp. nov. (Zhu Y., et al., 2005).

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 (Garcia-Garcia et al., 2010). В Португалии, Испании и Франции выделены штаммы *R. rhipicephali* (Beati L. et al., 1992 a, b; Drancourt M. et al., 1992; Babalis F. et al., 1994).

В европейской части России выделен и изучен этиологический агент астраханской клещевой пятнистой лихорадки (Макарова В.А., Тарасевич И.В., 1989; Drancourt M. et al., 1992; Raoult D., 1992; Ereemeeva M. et al., 1993 и др.). Показано, что,

по крайней мере, четыре риккетсиальных генотипа группы КПЛ (*R. slovacca*, *R. conorii*, *R. sibirica* и штамм S распространены в регионах Черного и Каспийского морей (Balayeva N. et al., 1993; Ereemeeva M. et al., 1993 а).

Недавно открытая риккетсия группы КПЛ – *R. raoultii* (генотипы *RpA4*, *DnS14*, *DnS28*) широко распространена в Европе (Россия, Франция, Испания, Германия, Португалия, Венгрия, Польша), встречается также в Азии и Северной Африке (Rydkina E. et al., 1999; Шпынов С.Н. и др., 2003, 2004, 2005; Parola P. et al., 2009; Oteo J.A. et al., 2006; Selmi M. et al., 2009; Sreter-Lancz Z. et al., 2006; Dautel H. et al., 2006; Chmielewski T. et al., 2009; Vitorino L. et al., 2007; Sarih M. et al., 2008). В настоящее время роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента синдрома TIBOLA подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных (Ibarra V. et al., 2006; Parola P. et al., 2009).

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 *Carios capensis* 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* (Duh D. et al., 2010).

Недавно описан новый вид риккетсий группы КПЛ *R. monacensis*, впервые изолированный в Германии из клещей *I. ricinus* (Simser J. et al., 2002.), 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 (Jado I. et al., 2007).

Существенно изменились представления о географическом распространении риккетсий группы КПЛ в Азии. Классическим представителем патогенных риккетсий в Старом Свете является *R.sibirica* – возбудитель клещевого сыпного тифа (Северной Азии) или клещевого риккетсиоза. Этот вид риккетсий группы КПЛ выделен из различных видов клещей, относящихся прежде всего к родам *Dermacentor* и *Haemaphysalis*. Область его географического распространения занимает азиатскую часть бывшего СССР (заболеваемость регистрируют преимущественно в южных областях и краях Сибири и Дальнего Востока России, в Северном и Восточном Казахстане), Монголию (Байдин Н.М., 1943; Бямбаа Б. и др., 1979), Китай (Wang J.G., Walker D.H., 1987; Yu X. et al., 1993; Fan M.I. et al., 1999) и, вероятно, Пакистан (Robertson R.G. et al., 1970; Roberson R.G., Wisseman C.L., 1973).

В Китае наряду с *R. sibirica* установлена циркуляция отличающихся от нее видов риккетсий этой группы, прежде всего *R. heilongjiangensis* (Lou D. et al., 1985; Wang J.G., Walker D.H., 1987; Fan M.Y. et al., 1987, 1988; Yu X. et al., 1992, 1993 и др.). 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 [Lou D. et al., 1985]. Там же позднее описаны случаи заболеваний у людей с клиникой риккетсиоза группы КПЛ [Wu Y.M. et al., 1994]. Как новый вид *R. heilongjiangensis* формально описан в 2003 г. [Fournier P.-E. et al., 2003]. Штамм 054 описан как типовой и депонирован в American Type Culture Collection под референс-обозначением VR-1524 и в коллекции сотрудничающего Центра ВОЗ по риккетсиозам в Марселе.

В Японии установлена циркуляция четырех официально признанных видов риккетсий группы КПЛ: *R. japonica*, *R. helvetica*, *R. tamurae* и *R. asiatica*. Возбудитель японской клещевой лихорадки – *R. japonica*, распространенной преимущественно на южных островах Японии (о. Кюсю, Сикоку и Хонсю), наиболее изученный вид риккетсий в этом регионе (Uchida T. et al., 1985–1992; Uchiyama T., Uchida T., 1988; Yamamoto S. et al., 1988; Yu X. et al., 1989; Okada T. et al., 1990

и др.). *R. japonica* была идентифицирована в нескольких видах клещей, включая *H. longicornis*, *H. flava*, *H. formosensis*, *H. hystricis*, *D. taiwanensis* и *I. ovatus* (Mahara, 1997; Fournier P.-E. et al., 2002). *R. helvetica* была обнаружена в клещах *I. monospinosus* и *I. persulcatus* (Fournier P.-E. et al., 2002), *R. tamurae* была изолирована из *A. testudinarium* (Fournier P.-E. et al., 2006). Последняя из внесенных в официальный перечень риккетсий, распространенных в Японии, – *R. asiatica*, впервые была изолирована в 1993 году из нимф *I. ovatus* (Fujita H. et al., 1999) и описана как новый вид в 2006 году (Fujita H. et al., 2006). Патогенность этой риккетсии для человека в настоящее время неизвестна.

Случай японской пятнистой лихорадки зарегистрирован в Южной Корее. Изолированный от пациента штамм на основании анализа нуклеотидных последовательностей пяти генов (16S rRNA, *gltA*, *ompA*, *ompB*, *sca4*) идентифицирован как относящийся к *R. japonica* (Chung M.N. et al., 2006). Риккетсия, близкородственная *R. japonica*, изолирована из клещей *H. hystricis* в Таиланде (Takada N. et al., 2008). Новые штаммы (виды) риккетсий выявлены в Пакистане и Таиланде (Robertson R.G. et al., 1970; Robertson R.G., Wisseman C.L., 1973; Beati L., Raoult D., 1996).

Этиологическим агентом Квинкслендского клещевого тифа в Австралии является *R. australis*, передаваемая человеку через присасывание клещей *I. holocyclus*. Отличающийся от *R. australis* вид риккетсий группы КПЛ описан в Тасмании (острова Флиндерс). Эта риккетсия получила название *R. honei*, ее переносчики изучены недостаточно (Steward R.S., 1991; Baird R.W. et al., 1992; Stenos J. et al., 1992). Инфекция, этиологически связанная с *R. hohei*, встречается на Тасмании, на юго-востоке Австралии, а также в Таиланде и на Сицилии (Graves S.R. et al., 1993, 2006; Stenos J. et al., 1998; Jiang J. et al., 2005; Unsworth N.B. et al., 2005). 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. Летальные

исходы в результате этого риккетсиоза не описаны (Unsworth N.B. et al., 2007).

Наиболее значимым риккетсиозным патогеном группы КПЛ в Новом Свете является *Rickettsia rickettsii*. Классическими переносчиками этого возбудителя являются клещи рода *Dermacentor* – *D. andersoni* (на западе), *D. occidentalis*, *D. variabilis* (на востоке США). Снижение вызываемых *R.rickettsii* случаев пятнистой лихорадки Скалистых гор на западе (в Скалистых горах) и возрастание в восточных и юго-восточных штатах тесно связано с экологией переносчиков и деятельностью человека, прежде всего с возрастанием роли собак в качестве хозяина и собачьих клещей *D. variabilis* в качестве вектора в распространении этой инфекции (Burgdorfer W., 1975; Hattwick M.A. et al., 1976).

Относительно недавно установлено, что в США кошки (в том числе дикие) и специфический для них вид блох обеспечивают циркуляцию и сохранение нового вида риккетсий, вызывающего тифоподобное заболевание у людей – *R. felis* (Azad A.F. et al., 1997). По антигенной структуре он оказался близок к группе сыпного тифа, однако дальнейшее изучение его молекулярно-генетических характеристик показало его наибольшую близость к *R. akari* и *R. australis* (Radulovic S. et al., 1995; Azad A.F. et al., 1997; Walker D.H. et al., 1999; Bouyer D.H. et al., 1999). В этой связи необходимо отметить регистрацию в предыдущие десятилетия в США и бывшем СССР, вызываемых *R. akari* случаев заболевания людей везикулезным или осповидным риккетсиозом, экологически связанным преимущественно с гамазовыми клещами и их теплокровными хозяевами.

В Мексике начиная с 40-х годов выявляются случаи клещевых пятнистых лихорадок, серологически верифицированных как *R. rickettsii* (Bustamante M.E. et al., 1946; Bustamante M.E., Varela G., 1947). В Бразилии выявление и идентификация местных случаев Бразильской пятнистой лихорадки относятся к 1931г. Изоляция штаммов риккетсий группы КПЛ и их изучение современными методами не проводилось, что затрудняет их идентификацию. Особенностью этих очагов является очень высокая смертность у не леченных антибиотиками больных, которая составляет по данным 90-х годов до 66 % (Sexton D.J.

et al., 1993). В Бразилии вектором патогенных риккетсий группы КПЛ являются, прежде всего, клещи *A. cajennense*.

До настоящего времени не установлена патогенность для человека ряда других риккетсий, достаточно широко распространенных в Новом Свете – *R. rhipicephali*, *R. montanensis*, *R. belli* и нового агента, изолированного из клещей *A. americanum* и названного *R. amblyommii* (Pretzman C. et al., 1994).

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* (Pacheco R.C. et al., 2006; Silveira I. et al., 2007; Nava S. et al., 2008), в США – почти исключительно в клещах *A. maculatum* (Paddock C.D. et al., 2008; Sumner J.W. et al., 2007). 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* (Paddock C.D. et al., 2004; Whitman T.J. et al., 2007; Paddock C.D. et al., 2008; Cragum W.C. et al., 2010).

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 (Bozeman F.M. et al., 1970; Wenzel R.P. et al., 1986).

Единственным агентом клещевых пятнистых лихорадок в Африке до недавнего времени считали *R. conorii*. Изоляция риккетсий нового вида *R. africae* от больных в Зимбабве и от европейских туристов, вернувшихся из этой страны, показала, что на Африканском континенте выявлено несколько видов патогенных риккетсий группы КПЛ (Kelly P.J. et al., 1992, 1994). Выделение риккетсий группы КПЛ из клещей *A. variegatum* в Эфиопии (Philip C.B. et al., 1966; Burgdorfer W. et al., 1973) и их идентификация как *R. africae* указывают на более широкий ареал этого возбудителя.

Заболевание, проявляющееся лихорадкой, генерализованной макулопапулезной сыпью и развитием струпа, связанное с *R. aeschlimannii*, описано у туристов, вернувшихся из Африки (Pretorius A.M., Birtles R.J., 2002; Raoult D. et al., 2002). Впервые *R. aeschlimannii* была описана как новая риккетсия группы КПЛ, изолированная из клещей *H.m.marginatum* в Марокко в 1997 году (Beati et al., 1997). 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 (Beati L. et al., 1995; Punda-Polic V. et al., 2002; Fernandez-Soto P. et al., 2003; Matsumoto K. et al., 2004).

В настоящее время на Африканском континенте выявляют несколько видов риккетсий группы КПЛ как с установленной, так и с невыясненной патогенностью: *R. aschlimannii* в клещах *H. m. marginatum*, *R. massiliae* в *Rh. sanguineus*, *R. slovacica* в *D. marginatus*, *R. monacensis* в *D. marginatus*, *R. helvetica* в *I. ricinus*, *R. raoultii* в *D. marginatus*, *R. sibirica subsp. mongolitimonae* в *H. truncatum* (Wenzel R.P. et al., 1986; Parola P., 2006; Sarih M. et al., 2008).

Применение молекулярно-биологических методов позволило получить новые данные о видовом разнообразии риккетсий, спектре их переносчиков и расширить представление об их географическом распространении.

1.2. РИККЕТСИОЗЫ У КРОВОСОСУЩИХ ЧЛЕНИСТОНОГИХ

Как мы отмечали, термин «риккетсии» исторически объединяет обширную группу граммотрицательных внутриклеточных микроорганизмов, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими. Патогенные виды риккетсий паразитируют у вшей, клещей и блох, которые являются переносчиками этих агентов человеку и животным. Вопросы изучения риккетсиозов человека неотделимы от изучения риккетсиозов у кровососущих членистоногих. Соответственно трем основным группам переносчиков дадим общую характеристику риккетсиозов у вшей, блох и клещей с учетом биологии этих членистоногих. Наиболее подробно морфологические, физиологические и экологические особенности этих членистоногих и их взаимоотношения с риккетсиями отражены в монографии Ю.С. Балашова и А.Б. Дайтера «Кровососущие членистоногие и риккетсии (1973).

Риккетсиозы у вшей

Краткие сведения о вшах и их таксономии и биологии

Вши относятся к типу *Arthropoda* von Siebold et Stannius, 1845 (членистоногие), классу *Insecta* (насекомые), подклассу *Pterygota* (крылатые насекомые), инфраклассу *Neoptera* (новокрылые). Выделяют четыре эволюционных ствола новокрылых: ортоптероидный, плекоптероидный, гемиптероидный и нейрптероидный. Надотряд *Hemipteroidea* (гемиптероидные). Направления эволюции отрядов связаны с образованием колюще-сосущих хоботков и переходом к эктопаразитизму. *Mallophaga* (пухоеды) и *Anoplura* (вши) часто объединяют в один надотряд *Phthiraptera*.

Надотряд *Phthiraptera* (вши), подотряд *Anoplura* (сосущие вши) (рис. 1.8). Вши – постоянные эктопаразиты млекопитающих и человека.

Order: Phthiraptera (lice)		
Suborders:	Hosts	
- Amblycera - Ischnocera - Rhynchophtirina - Anoplura	} Chewing lice	Birds and mammals
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hamophthiriidae ▪ Neolinognathidae ▪ Hoplopleuridae ▪ Enderleinellidae ▪ Polyplacidae ▪ Linognathidae ▪ Ratemiidae ▪ Microthoraciidae ▪ Echinophthiriidae ▪ Hybophthiridae ▪ Haematopinidae ▪ Pecarocidae ▪ Pedicinidae ▪ Pthiridae ▪ Pediculidae 		
	} Sucking lice	Only eutherian mammals
Human lice	Bacteria isolated	Disease
- Pthiridae		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pthirus pubis</i> 		
- Pediculidae		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pediculus humanus humanus</i> (Body lice) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Bartonella quintana</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Serratia marcescens</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Epidemic typhus Trench fever Relapsing fever No reported case No reported case
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pediculus humanus capitis</i> (Head lice) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Bartonella quintana</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Walbachia pipientis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> No reported case No reported case No reported case

Рис. 1.8. Таксономия вшей (Veraax A., Raoult D., 2012)

У человека паразитируют три представителя семейства Pediculidae: вошь головная (*Pediculus humanus capitis*) и вошь платяная (*Pediculus humanus corporis*) относятся к роду *Pediculus*, вошь лобковая (*Phthirus pubis*) – к роду *Phthirus*. Человеческая вошь (лат. *Pediculus humanus*) имеет два подвида (экотипа): головная вошь (*Pediculus humanus capitis*) и платяная, или нательная вошь (*Pediculus humanus corporis* [syn. *Pediculus humanus humanus*]) (рис. 3 на цв. вкл.). Название виду дал Карл Линней в 1735 году в работе «Система природы».

Половозрелая особь имеет овальную или ромбовидную форму. Тело бескрылое, сплющенное в спинно-брюшном

направлении. Окраска зависит от количества и давности выпитой крови. На голове находятся простые глаза и усики, являющиеся органами обоняния. Ротовой аппарат колюще-сосущего типа, втянут внутрь головы и располагается под полостью рта в особом футляре. Секрет слюнных желез содержит антикоагулянты и раздражает кожу хозяина.

Грудной отдел несегментирован, крылья отсутствуют (вторичная бескрылость). Брюшко овальное, состоит из девяти сегментов. Задний конец брюшка у самок раздвоенный, у самцов закруглен. На последнем членике ноги (лапке) находится коготок, который, соединяясь с выступлением на предпоследнем членике голенью, образует захват, с помощью которого вошь крепко держится за волосок хозяина.

Яйцо продольно-овальной или грушевидной формы, светло-желтого цвета, до 1 мм длиной, называется «гнида». Развитие с неполным метаморфозом: яйцо (гнида), личинка, имаго (взрослая особь). Срок развития личинки в яйце зависит от температуры и влажности (минимальный при температуре 36–37 °С – 4–8 дней). Личинки вшей проходят три стадии, сроки развития зависят от питания и температуры. Вся личиночная стадия при температуре 36–37 °С длится 10 дней. При нахождении на теле человека длительность развития вши от яйца до новой кладки яиц составляет 16 дней.

Вши питаются кровью 5–8 раз в сутки, продолжительность питания 3–10 мин. Голодать способны в течение нескольких дней. Продолжительность голодания зависит от температуры и влажности (при температуре 37 °С – 1–2 дня, а при температуре 10–20 °С – 9–10 дней).

Продолжительность жизни несколько отличается для разных видов вшей, в среднем составляет около одного месяца.

Платяная вошь является постоянным паразитом человека и проводит на хозяине всю жизнь, являясь на всех стадиях послейцевого развития гематофагом. Обычным местом обитания для нее является белье (или одежда), над поверхностью тела, где поддерживается оптимальная для платяных вшей температура 28–30 °С.

Лабораторное содержание вшей

Лабораторное культивирование платяных вшей разработано А.В. Пшеничным (1943). Основные параметры этой методики сводятся к следующему.

1. Производственную группу формируют из взрослых вшей при соотношении самцов и самок 1:1.

2. Вшей содержат в кристаллизаторах или других чашках (блюдах) при плотности 100 личинок на 5 кв. мм и 100 имаго на 4 кв. см.

3. Откладку яиц (гнид) производят на человеческие волосы, помещенные в чашки, и выплод яиц осуществляют в термостате при 35–37 °С и влажности 80–85 %. В этих условиях личинки вылупляются на 5–6-й день.

4. Личинок, нимф и имаго содержат в чашках в термостате при температуре 32–33 °С и той же влажности. При двукратном кормлении первая линька наступает через 4–5 дней, вторая – через 10–11 дней и третья – через 13–14 дней.

5. Кормление вшей, содержащихся при этих условиях, проводится на донорах ежедневно два раза, утром и вечером. Для кормления используют специальные «лодочки».

Отбор гнид и перенос личинок из чашек производят с помощью энтомологического пинцета. В чашках, где находятся личинки, накапливается мусор: шкурки (сброшенные при линьке) и экскременты. Периодически (каждые 2–3 дня) производят чистку чашек, для чего личинок высыпают в ванночку (стеклянную или металлическую) и осторожно, слегка дую, отделяют мусор, который затем просматривают через лупу и выбирают из него случайно оставшихся единичных живых личинок. Длительность жизни лабораторных самок вшей составляет 20–25 дней.

Вши могут быть адаптированы к кормлению на кроликах (Пшеничнов А.В. и др., 1957).

Экспериментальные формы риккетсиозов у вшей

Возможность передачи *R. prowazekii* вшами экспериментально доказал в опытах на обезьянах Charles Nicolle (1909). В дальнейшем подробное изучение экспериментального риккетсиоза, вызванного этим видом риккетсий, осуществлено

в лаборатории А.В. Пшеничного (1943) в Перми, разработавшего метод заражения вшей посредством эпидермомембран.

В естественных условиях вши заражаются риккетсиями Провачека через кровососание на больном сыпным тифом или болезнью Брилля. В лабораторных условиях чаще применяют два метода – заражение или микроклизмой (тонким капилляром) через задний отдел кишечника по методике Вейгля, или кормлением инфицированной кровью через эпидермомембрану по А.В. Пшеничному, или через кожу цыпленка по методу Fuller H., Murrey E., Snyder J. (1949).

В соответствии с эпидермомембранным методом в особую кормилку наливается цитратная или дефибринированная кровь, содержащая риккетсии Провачека. Кольцеобразная крышка кормилки имеет натянутую эпидермомембрану с трупа человека, соприкасающуюся со свободной поверхностью крови. Голодные вши (имаго, нимфы, личинки) выпускают на эпидермомембрану, через которую они высасывают инфицированную кровь.

Время кормления составляет от 20 минут до двух часов, что обеспечивает заражение вшей риккетсиями. Определена очень высокая чувствительность вшей к заражению: инфицирующая доза составляет около 0,03 мг крови, или 1/3000 000 часть содержимого кишечника нимфы 2-го возраста, что соответствует 10–20 риккетсиям (цитировано по: П.Ф. Здродовский, Е.М. Голиневич, 1972).

В первые четверо суток после заражения накопление риккетсий происходит относительно медленно и не превышает 20–40 тысяч доз инфицирования вшей (ДИВ). Количество риккетсий значительно увеличивается к 8–9 суткам (в личинках – 2–5 млн ДИВ, в самках – до 4 млн ДИВ, т. е. 30–60 млн риккетсий). В эти же сроки начинается массовая гибель вшей.

Заражение вшей через кожу цыпленка проводят следующим образом. Кожу 2–5-дневного цыпленка депилируют и отсепааровывают в виде лоскута нужного размера, который укрепляют ниткой на свободном конце цилиндра диаметром до 4 см. Монтированный цилиндр погружают в сосуд с инфицированной цитратной или дефибринированной кровью и укрепляют на штативе. Вшей помещают в цилиндр на поверхность

кожи, прикрепленной к концу цилиндра, и они питаются кровью. Питание продолжают при 36 °С в течение 30–40 минут.

Риккетсии, поступившие с кровью в среднюю кишку, быстро исчезают из полости кишечника. В лаборатории А.В. Пшеничного установлено, что у вшей размножение риккетсий осуществляется в клетках эпителия его стенок. Риккетсии Провачека не мигрируют в полость тела вшей, что исключает возможность их дальнейшей диссеминации в организме переносчика. Возбудитель отсутствует внутри ротового аппарата, глотки, пищевода, слюнных желез и гонад. Лишь перед гибелью вшей, когда, вследствие многочисленных разрывов в стенках кишечника, его содержимое попадает в гемоцель, риккетсии проникают в полость тела. Однако это быстро ведет к гибели переносчика.

Уже через несколько дней после заражения цитоплазма клеток средней кишки оказывается заполненной риккетсиями. Клетки увеличиваются в размерах, происходит разрушение эндоплазматической сети, щеточной каемки, структуры митохондрий (Школьник Л.Я. и Затуловский Б.Г., 1971). В результате патологических изменений пораженные клетки разрушаются, их содержимое вместе с риккетсиями поступает в полость кишечника, что сопровождается их выделением с экскрементами. Концентрация риккетсий в фекалиях примерно в 30 раз меньше, чем в кишечнике вшей.

Эти процессы ведут к значительным повреждениям средней кишки и прободению ее стенок. Вши приобретают характерную красноватую окраску вследствие поступления гемоглобина крови хозяина в полость их тела и через несколько часов погибают. Гибель вшей связана как с поражением клеток кишечника риккетсиями, так и с действием их токсинов (Weyer F., 1960).

Несмотря на низкий порог инфицирования, не все вши инфицируются риккетсиями Провачека. Чем дольше вши находятся на сыпнотифозном больном, тем выше их инфицированность. Оптимальные температурные условия для размножения риккетсий близки к температурному оптимуму самого переносчика (Райхер Л.И., 1957).

Морфологические особенности риккетсий Провачека во вшах исследованы методами световой и электронной микроскопии (Румянцев А.В. и др., 1947; Авакян А.А. и др., 1968 и др.). Внутри эпителиальных клеток кишечника выявляют плеоморфные вегетативные формы риккетсий, чаще палочковидные и кокковидные. В полости средней кишки и в фекалиях вшей преобладают покоящиеся риккетсии, более мелкие, электронно-плотные, сферической или овальной формы.

Экспериментально доказано, что укус инфицированной вши не вызывает инокулятивного заражения человека, что связано с отсутствием риккетсий в слюнных железах и переднем отделе кишечника. Возбудитель может выделяться во внешнюю среду вместе с фекалиями или при раздавливании инфицированных переносчиков. Вши отличаются частыми актами дефекации, что приводит к загрязнению кожи и одежды. Эти насекомые являются подлинными распылителями риккетсий во внешней среде (Беклемишев В.Н., 1955).

Передаче возбудителя способствует длительное сохранение риккетсий в фекалиях. Так, при комнатной температуре риккетсии сохраняют вирулентность до 125 дней, при 4°C – не менее 200 суток (Weyer F., 1960).

Обычным путем заражения людей служит втирание инфицированных фекалий вшей в расчески кожи, чему способствует постоянный зуд в местах укусов в результате действия секрета слюнных желез. Возможно также заражение через слизистые дыхательных путей (аэрозоль) или конъюнктиву глаз (занос инфицированными пальцами).

В экспериментальных условиях показана также возможность заражения платяных вшей возбудителем эндемического (крысиного) сыпного тифа *Rickettsia typhi*. Возбудитель размножается в клетках эпителия средней кишки вшей и поступает в полость кишечника при разрушении клеток. Течение инфекции и взаимоотношения с переносчиком схожи с описанными для риккетсий Провачека.

Для возбудителя волинской (траншейной) лихорадки *Bartonella quintana*, в отличие от риккетсий группы сыпного тифа, характерна внеклеточная локализация во вшах. Вшей легко заражают бартонеллами кормлением через эпидермомембрану

или ректальной инокуляцией. В кишечнике бартоanelлы размножаются в его полости или на поверхности клеток в виде каемки. При интрацеломальной инокуляции бартоanelлы размножаются в гемолимфе внеклеточно. В период максимального накопления в организме вшей содержится от 1 до 3 млн бартоanelл, вши сохраняют эти микроорганизмы пожизненно. Заражение вшей бартоanelлами не ведет к их гибели или снижению их яйцевой продуктивности (Мосинг Г.С., 1966).

Возбудитель волынской лихорадки способен длительно сохраняться во внешней среде. При температуре 4°C срок выживания бартоanelл в фекалиях вшей составил 1312 суток. Передача их человеку осуществляется, как и при сыпном тифе, путем втирания в кожу инфицированных испражнений или попадания их на слизистые оболочки (Weyer F., 1968; Мосинг Г.С., 1966; Батарова Н.А., 1963).

Возбудителями риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки (*R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. akari*) удается заражать вшей как кормлением через эпидермомембрану, так и путем интраректальной инокуляции (Балашов Ю.С., Дайтер А.Б., 1973). Эти риккетсии, экологически связанные с клещами, размножались в цитоплазме эпителиальных клеток средней кишки вшей. При разрушении клеток риккетсии попадают в полость кишечника и вместе с фекалиями выводятся наружу. Их количество в фекалиях было значительно меньше, чем при инфицировании риккетсиями Провачека.

Сопряженная эволюция вшей и человека

Вши – облигатные паразиты млекопитающих и птиц, которые осуществляют весь жизненный цикл на теле хозяина. Они могут выживать вне организма хозяина лишь считанные часы или дни. Вши млекопитающих тесно связаны с хозяином как в экологическом, так и в эволюционном отношении. Вши, которых находят на приматах, обладают высокой видоспецифичностью к хозяевам (Durden L.A. and Musser G.G., 1994). Высокая хозяйинная специфичность часто идет рука об руку с длительными коэволюционными отношениями между паразитом и хозяином (Page R.D.M., 2003), что делает вшей удобными объектами для изучения эволюционной истории хозяев.

На людях паразитируют два вида вшей – *Pediculus humanus* и *Pthirus pubis* (лобковая вошь). *Pediculus humanus* находится в двух формах (по разным данным – подвиды, гаплотипы, филотипы или экотипы) – головная и платяная вши, которые морфологически схожи, но экологически различны. Платяная вошь находится на одежде и попадает на кожу для питания кровью один или два раза в сутки. Головная вошь находится в волосистой части головы и питается чаще.

В работе Leo N.P. et al. (2002) показано, что, несмотря на экологические отличия, головная и платяная вошь не имеют выраженных генетических отличий. Kittler R. с соавторами (2003) подтвердили эти результаты, однако описали два глубоко дивергированных клэйда внутри *Pediculus humanus*, не связанных с головными или платяными формами вшей. Эти дивергированные клэйды находятся в контрасте с митохондриальными сиквенсами у людей, имеющими общее происхождение. Филогенетический анализ баз данных по морфологии и генетике вшей показал, что виды *Pediculus* на шимпанзе и человеке формируют смежные (сестринские) таксоны, которые вместе с *Pthirus* образуют сестринский клэйд по отношению к наиболее базовому клэйду *Pedicinus*. Показана также высокая достоверность корреляции филогенетических деревьев вшей и приматов (рис. 4 на цв. вкл.).

Сопоставительный анализ с использованием построения деревьев (TreeMap v. 2.0) выявил четыре эпизода совместного видообразования и одно переключение на нового хозяина. Один узел совместного видообразования отмечен 20–25 млн лет назад, когда произошло разделение обезьян Старого Света (*Cercopithecoidea*) и гоминоидных приматов суперсемейства *Hominoidea* (Benefit B.R., 1993; Leakey M.G. et al., 1995), а *Pediculus* дивергировал от линии, общей для *Pediculus* и *Pthirus*. В результате сопоставительного анализа 22–25 млн лет определены как возраст разделения между *Pediculus*, и *Pediculus* и *Pthirus*, 11,5 млн лет – для дивергенции *Pediculus/Pthirus* и 5,6 млн лет – для разделения *Pediculus schaeffi* и *P. humanis* (см. рис. 4 на цв. вкл.).

Время дифференциации между вшами шимпанзе и человека практически совпадает со временем дивергенции их хозяев,

определенного по результатам сиквенсов митохондриальных и ядерных ДНК (Stauffer R.L. et al., 2001). Филогенетический анализ выявил два дивергентных клайда внутри *P. humanis*, один из которых имеет всемирное распространение (WW clade), включает как головную, так и платяную вошь, и имеет наиболее недавнего общего предшественника 450 тысяч лет назад. Другая филогенетическая линия (клайд Нового Света – NW clade) включает только головных вшей и возраст предковой формы только 150 тысяч лет (рис. 5 на цв. вкл.).

Общий предшественник всех *P. humanis* имеет возраст происхождения 1,18 млн лет, что со значительным отрывом предшествует происхождению современного *Homo sapiens* по данным исследования митохондриального ДНК (менее 200 тысяч лет по данным Ingman M. et al., 2000), как и ископаемым свидетельствам (150–160 тысяч лет по данным White T.D. et al., 2003). Возраст ближайшего предка *P. humanis* (1,18 млн лет) находится между определенным возрастом неандертальцев (600 тысяч лет назад) и *Homo erectus* (1,8 млн лет).

Распространение WW клайда произошло около 110 тысяч лет назад, что соответствует установленному времени распространения современного человека из Африки около 100 тысяч лет назад (Harpending H.C. et al., 1993 и др.). Этот клайд имеет общую эволюционную историю с *Homo sapiens*. NW клайд, дивергировавший от WW клайда 1,18 млн лет назад, имеет отдельную эволюционную историю.

Митохондриальный предшественник неандертальцев и людей имеет возраст 600 тысяч лет (Kriings M. et al., 1997), что составляет только половину времени дивергенции двух древних ветвей *P. humanis* (1,18 млн лет). Эти ветви дивергировали совместно с дивергенцией их хозяев – *Homo sapiens* и *Homo erectus*, т. е. в интервале 1,2–1,8 млн лет назад. Считается, что наши предшественники обитали в Африке около 2 млн лет и мигрировали с континента примерно 1,8 млн лет назад (рис. 5 на цв. вкл.).

Их широкое расселение привело к формированию древних видов *Homo*. Последующая географическая изоляция на протяжении 1,18 млн лет привела к формированию двух различных линий вшей, оккупировавших древние виды *Homo*. Предпола-

гается, что каждый из линий вшей обитал на своем хозяине: WW – на предшественнике *Homo sapiens*, NW – на *Homo erectus* и лишь в относительно недавнем прошлом (порядка 25 тысяч лет назад) «перешел» с человека прямоходящего на современного *Homo sapiens*.

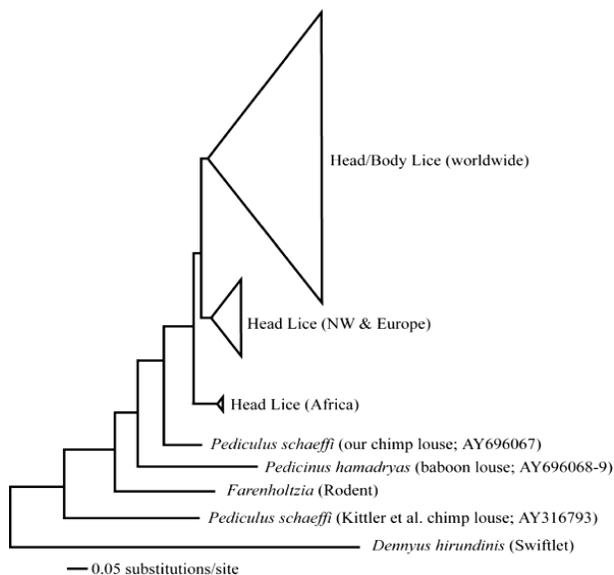


Рис. 1.9. Распространение филотипов *P.humanis*. Reed D.H. et al. (2004)

По данным Reed D.H. et al. (2004), Kittler R. et al. (2003) и других исследователей в настоящее время можно выделить три филотипа *P. humanis* (рис. 1.9): тип А (WW), тип В (NW выявлен в Новом Свете, Европе и Австралии) и тип С (выявлен в высокогорных районах Эфиопии и Непала).

Происхождение платяных вшей связывают с появлением одежды у людей порядка 86 тысяч лет назад (Tour M.A. et al., 2011). Результаты генетических исследований подтверждают, что платяные вши произошли от филотипа А. По мнению Raoult D. et al. (2008), платяная вошь получила мировое распространение в Средние века. Высказывается гипотеза о заносе из Европы платяных вшей в Америку испанскими конквистадорами, что

при встрече с *Rickettsia prowazekii* привело к возникновению сыпного тифа (Raoult D. et al., 2004). Эта гипотеза подкрепляется указанной авторами ссылкой на выявление возбудителя в мексиканских клещах рода *Amblyomma* (Medina-Sanchez A. et al., 2005).

Как известно, именно платяная вошь является переносчиком *R. prowazekii*, *Bartonella quintana* и *Borellia recurrentis*. Существенно больший эпидемиологический потенциал платяных вшей объясняют более низким уровнем клеточного иммунитета (фагоцитарной активности) у них по сравнению с головными вшами (Kim J.H. et al., 2011).

По Г.С. Мосингу (1937), микроклимат мест обитания платяных вшей, в зависимости от сезонной одежды, зимой при теплой одежде является оптимальным по температуре (30 °С), а летом при легкой одежде – относительно низким. Именно поэтому массовое размножение вшей чаще происходит зимой, а не летом.

По нашему мнению, с учетом температурного оптимума для культивирования риккетсий, благоприятные условия для размножения этих патогенов создаются при температурах ниже температуры человеческого тела (т. е. в одежде) и в зимнее время, когда температурный оптимум для переносчика и риккетсий совпадает, что создает оптимальные условия для распространения сыпного тифа.

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о сопряженной эволюции вшей и их хозяев и связи отдельных видов вшей с определенными хозяевами (рис. 6 на цв. вкл.), что создает предпосылки для сопряженной с хозяевами и их эктопаразитами эволюции определенных микроорганизмов, в том числе риккетсий.

Общность эволюции вшей и их хозяев можно проиллюстрировать и общими поведенческими привычками их хозяев – обезьян и людей (поиск вшей, гнид), что демонстрируют приведенные иллюстрации (рис. 7, а, б на цв. вкл.).

Риккетсиозы у иксодовых клещей

Членистоногие (лат. *Arthropoda*, от др.-греч. ἄρθρον – сустав и πούς, род. п. ποδός — нога) — тип первичноротых животных, включающий насекомых, ракообразных, паукообразных и многоножек (рис. 8 на цв. вкл.). Происхождение типа *Arthropoda* в общих чертах ясно (Hassanin A., 2006). Предками их были примитивные полимерные кольчатые черви из класса многощетинковых (*Polychaeta*). Среди членистоногих следует различать две большие очень рано обособившиеся филогенетические ветви: *Mandibulata* (*Branchiata* – *Tracheata*) и *Amandibulata* (*Trilobitomorpha* – *Chelicerata*).

Первая филогенетическая ветвь членистоногих берет начало от *Branchiata* – древней группы членистоногих. Подтип *Tracheata* составляет группу членистоногих, тесно связанную с подтипом *Branchiata* (рис. 1.10).

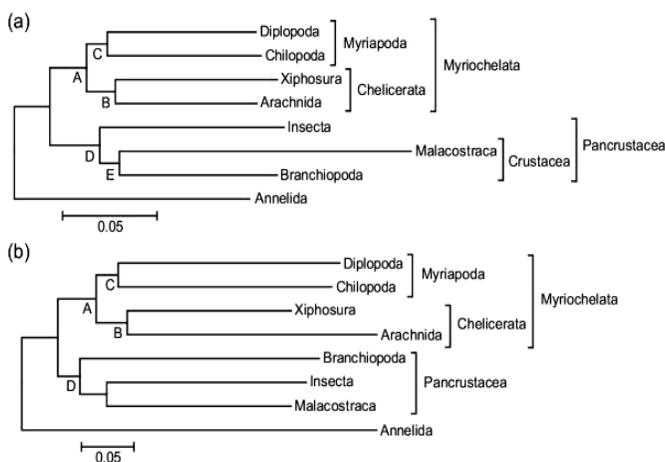


Рис. 1.10. Филогенетические взаимосвязи членистоногих:

- (a) – минимальное эволюционное дерево из девяти каскадных ядерных генов;
- (b) – минимальное эволюционное дерево из 24 каскадных ядерных и митохондриальных генов (Pisani D. et al., 2004)

Вторая филогенетическая ветвь членистоногих берет начало от *Trilobitomorpha*. Последние просуществовали до

конца палеозоя, оставив видоизмененных потомков – хелицеровых (*Chelicerata*). *Chelicerata* связаны с *Polychaeta* через трилобитов; низшие классы хелицеровых, подобно своим предкам, – водные животные с жаберным дыханием, высший класс – паукообразные (*Arachnida*) – приспособился к жизни на суше. Особенности специализации конечностей головных сегментов у трилобитообразных и хелицеровых позволяют их также объединять в большую группу *Amandibulata* – бесчелюстных членистоногих.

Были использованы три точки калибровки: основанное на ископаемых находках расхождение *Chilopoda* и *Diplopoda* (423 млн лет), расхождения *Xiphosura* и паукообразных (480 млн лет) и 993 млн – расхождение вторичноротых и членистоногих оценивали от предыдущего методом молекулярного анализа часов (Pisani D. et al., 2004) (рис. 1.11).

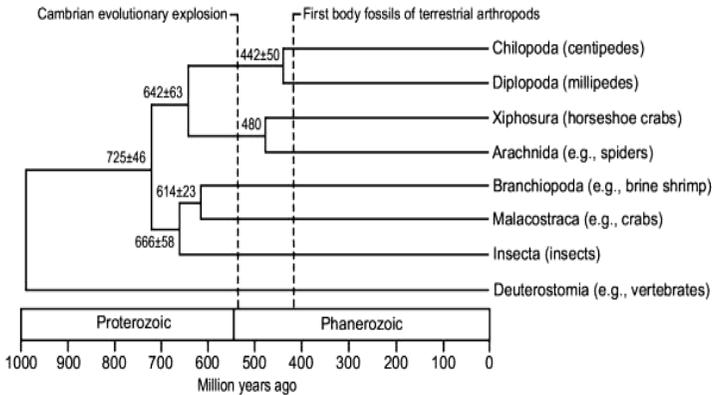


Рис. 1.11. Время эволюции членистоногих (Pisani D. et al., 2004)

Краткие сведения об иксодовых клещах, их таксономии и биологии

Иксодовые клещи относятся к царству животные, типу членистоногие (*Arthropoda*), подтипу хелицеровые (*Chelicerata*), классу паукообразные (*Arachnida*), подклассу клещи (*Acarina*),

надотряду паразитоформные клещи (*Parasitiformes*), отряду *Ixodida*, надсемейству *Ixodoidea*, семейству *Ixodidae* (С.Л. Koch, 1844).

Арахниды – класс (*Arachnida*) беспозвоночных животных подтипа Chelicerata. Традиционно в теле паукообразных выделяют два отдела – просому (головогрудь) и опистосому (брюшко). Просома состоит из шести сегментов, несущих по паре конечностей: хелицеры, педипальпы и четыре пары ходильных ног. Наиболее известные представители: пауки, скорпионы, клещи. С точки зрения эволюции, представители класса паукообразных – это наиболее древняя группа наземных животных, приспособившаяся к изменениям окружающей среды и сумевшая сохранить до наших дней множество архаичных признаков.

Клещи – маленькие арахниды отряда *Ixodida*. Отряд *Ixodida* LEACH, 1815 включает семейства *Argasidae* (мягкие клещи), *Ixodidae* (твердые клещи), *Nuttalliellidae* (ограничены южной Африкой).

Мировая фауна аргасовых клещей представлена 183 видами четырех родов (*Argas*, *Carios*, *Ornithodoros* и *Otobius*) семейства *Argasidae*.

Фауна иксодовых клещей состоит из 241 вида рода *Ixodes* и 442 видов родов *Amblyomma*, *Anomalohimalaya*, *Bothriocroton*, *Cosmiomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Margaropus*, *Nosomma*, *Rhipicentor* и *Rhipicephalus* семейства *Ixodidae* с подродом *Boophilus*, относимого к роду *Rhipicephalus*.

Семейство *Nuttalliellidae* представлено моноспецифическим родом *Nuttalliella*.

Иксодовые клещи – самые крупные из отряда паразитоформных клещей (длиной до 12 мм). Самка крупнее самца; личинки и нимфы меньше имаго. Тело клеща мешковидное, покрыто плотной эластичной хитиновой кутикулой, сильно растягивающейся при питании.

Личинки, нимфы и самки имеют небольшой спинной щиток, самцы — крупный спинной и брюшные щитки. Тело слитное, нерасчленённое, овальное, уплощено в спинно-брюшном направлении. Насосавшиеся крови паразиты (независимо от фазы развития) увеличиваются в размерах, принимают яйцевидную или сферическую форму.

Хитиновый покров иксодового клеща тонкий, способен растягиваться при питании, но отдельные участки его уплотнены и преобразованы в щитки, располагающиеся на дорсальной и вентральной (только у самцов) поверхностях тела. В отличие от самца, у самки спинной панцирный щиток занимает лишь переднюю треть тела, у самцов – всю верхнюю поверхность.

В передней части тела клеща находится хоботок, состоящий из основания, хелицер и сросшегося гипостома с системой зубцов. В основании хоботка имеются щупальца, или пальцы. На заднем крае хитинового щитка – 12 надрезов (фестонов); на спине – две цервикальные бороздки. На брюшной стороне тела – четыре пары ног.

Ноги иксодового клеща хорошо развиты, состоят из шести подвижных члеников: коксы, вертлуга, бедра, голени, преднелапки и лапки. На каждой лапке два коготка и присоска. По краю тела иксодового клеща с обеих сторон позади четвертой пары ног на особых пластинках расположены дыхательные отверстия (стигмы).

Органы пищеварения иксодовых клещей включают ротовое отверстие, открывающееся в хоботке, слюнные железы, глотку, пищевод, кишечник и анальное отверстие. Половая система самцов иксодового клеща включает семенники, семяпроводы, половое отверстие и придаточные железы; самок иксодового клеща – яичник, яйцепроводы, матку, влагалище, половые железы, орган Женэ и половое отверстие.

Размножаются иксодовые клещи яйцами. Цикл развития: яйцо, личинка (шестиногая), нимфа (восьминогая), имаго.

По типу развития и способу питания иксодиды делят на однохозяинных (всю жизнь, от стадии личинки до имаго, проводят на одном хозяине) и многохозяинных (личинка питается на первом хозяине, нимфа – на втором, имаго – на третьем и т. д.). Личинки и нимфы двух-, трёххозяинных иксодовых клещей, как правило, питаются на мелких млекопитающих, имаго – на крупных домашних животных.

Иксодовые клещи ведут (вне периода кровососания) скрытый образ жизни, обитая в растительной подстилке, прикорневой части растительного покрова пастбищ (пастбищные клещи), в убежищах диких животных (норовые клещи), в стойлах домашнего скота. Большинство иксодовых клещей активно только в тёплое время года.

Иксодовые клещи (лат. *Ixodidae*) – семейство паразитоформных клещей (*Acari*), насчитывает около 700 видов 19 родов, относящихся к подсемействам: *Amblyomminae* (род *Amblyomma*), *Bothriocrotoninae* (*Bothriocroton*), *Haemaphysalinae* (*Haemaphysalis*), *Hyalomminae* (*Hyalomma*, *Nosomma*), *Ixodinae* (*Boophilus*, *Cornupalpatum*, *Ixodes*), *Rhipicephalinae* (*Anomalohimalaya*, *Cosmiomma*, *Dermacentor*, *Margaropus*, *Rhipicentor*, *Rhipicephalus*), неопределенного положения (*Compluriscutula*) (Guglielmone R. et al., 2010). Это семейство, имеющее наибольшее медицинское и ветеринарное значение, разделяют на **Prostriate** (анальная борозда находится перед анусом; к ним относятся *Ixodinae*) и **Metastriate** (иксодовые клещи, у которых анальная борозда находится позади ануса; к ним относятся *Rhipicephalinae*, *Haemaphysalinae*, *Hyalomminae*) (Barker S., Murrell A., 2004).

Из представителей отряда *Ixodida*, наиболее древней, более близким к предшественникам семейством является *Nuttallielidae* (Mans B.J. et al., 2011). Клещи – питающиеся кровью наружные паразиты млекопитающих, птиц и рептилий во всем мире. Считается, что как иксодовые, так и аргасовые клещи существуют уже с конца палеозоя – начала мезозоя. Предшествующие формы превратилась в облигатных наружных паразитов гладкой кожи рептилий в конце палеозойской эры.

Сопоставление аминокислотных секвенсов 13 генов, кодирующих митохондриальные белки, позволило выделить два клада: один соответствовал *Metastriate*, второй – *Prostriate* и *Ornithodorinae* (Liu G. et al., 2013), рис. 1.12.

Основными хозяевами патогенных для человека риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки являются клещи, относящиеся к метастриатам, в первую очередь *Rhipicephalinae*, а также *Haemaphysalinae*, *Hyalomminae*.

Экспериментальные методы изучения риккетсий группы КПЛ в иксодовых клещах

Риккетсии группы КПЛ являются сочленами трехчленных (хозяин – паразит – переносчик) паразитарных систем, особенность которых – наличие разных групп переносчиков и хозяев. Для понимания механизмов существования популяции парази-

та необходимо изучать как биологические свойства всех членов паразитарной системы, так и характер взаимоотношений между ними. Использование методов экспериментальной работы с переносчиками, инфицированными риккетсиями, позволяет решить многие из этих задач.

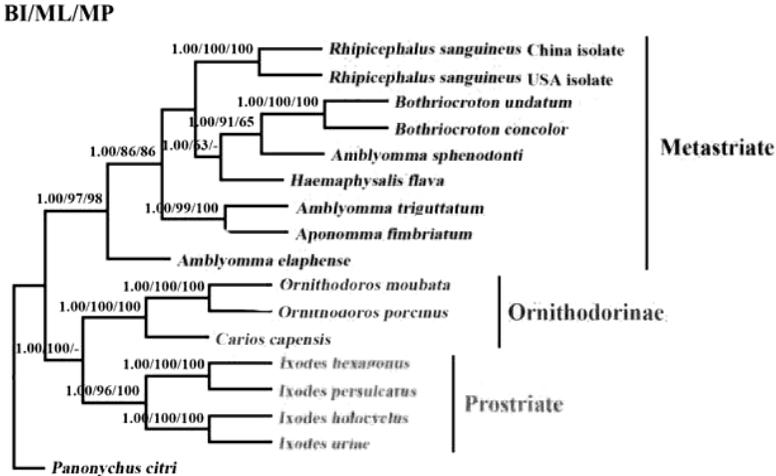


Рис. 1.12. Филогенетическое дерево иксодовых клещей
<http://www.ijbs.com/v09p0361.htm>

Если несколько лет назад наиболее актуальными задачами риккетсиологии являлось совершенствование методов индикации и идентификации, то в настоящее время на первый план выходит проблема изоляции риккетсий, не культивируемых (или плохо культивируемых) с использованием классических риккетсиологических методов (биопроба на морских свинках, пассажи в развивающихся куриных эмбрионах). Также актуальной задачей остается изучение механизмов существования риккетсий в природных очагах и изучение их экологических особенностей (в том числе взаимоотношения инфекционного агента с переносчиком и теплокровным хозяином). Появление значительного количества новых и возвращающихся инфекций (Рудаков Н.В. и др., 2002), по нашему мнению, связано с проявлением эволюционных процессов в природных очагах, а не только является следствием улучшения лабораторной диагностики.

Каждая нозологическая форма имеет специфику, связанную со свойствами возбудителя и его экологией, клинико-эпидемиологическими особенностями инфекции. Одними из важнейших количественных показателей экологической специфичности вектора для инфекционного агента являются эффективность трансвариальной передачи и интенсивность размножения агента в организме вектора (Беклемишев В.Н., 1970).

Для культивирования риккетсий группы КПЛ, а также изучения трансвариальной и трансфазовой передачи и особенностей их биологических свойств на разных стадиях метаморфоза переносчиков использована модификация метода моделирования естественного цикла репродукции иксодид, предложенного А.А.Тагильцевым и соавт. (1990). Этот метод не является абсолютно новым в риккетсиологии и использовался в 60–70-х годах, но в сочетании с современными методами исследования (использование моноклональных антител, генотипирование) его возможности значительно расширяются.

Изучена эффективность вертикальной передачи и накопление *R. raoultii* (генотипы *RpA4*, *DnS14*, *DnS28*) в преимагинальных фазах различных видов клещей. Исследованы клещи рода *Dermacentor*, принадлежащие к четырем видам: *D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, собранные с растительности в Республике Алтай, в Центральном Казахстане, Республике Бурятия, а также *D. reticulatus*, снятые с собаки в Омской области, спонтанно инфицированные в природе *R. raoultii*. Молекулярно-биологическая идентификация фрагментов генов *ompA* и *gltA* проведена посредством амплификации и секвенирования (Samoylenko I. et al., 2003).

Отбор переносчиков для культивирования риккетсий и изучения уровня их вертикальной передачи проводится с использованием гемоцитового теста (взятие гемолимфы из ампутированной конечности и исследование полученных мазков в МФА) в следующей модификации. У клещей ампутируют только задние конечности, так как сохранение неповрежденными передних конечностей облегчает присасывание клеща при кормлении и не нарушает процесс копуляции. Ранее спонтанную инфицированность переносчиков определяли исследованием в МФА пунктата гемолимфы. Для этого стеклянным

капилляром прокалывали мембрану у основания четвертой коксы клеща. Но эта методика является более трудоемкой и травматичной для клещей.

Кормление пар клещей (самка и самец) проводится на взрослых лабораторных животных (белые мыши и морские свинки). Клещей помещают под колпак из полистирола, наклеенный на животное нетоксичным клеем (коллодием). С целью предотвращения снятия наклеек и счесывания клещей животным надевают жесткие воротники, ограничивающие подвижность (рис. 9 на цв. вкл.). Клещи рода *Dermacentor* в наших экспериментах кормились в среднем 6–11 дней.

Напитавшихся самок помещают в стеклянный контейнер, один конец которого закрывают влажной пробкой, другой – сухой. Контейнер представляет собой переработанную конструктивно и увеличенную в размерах камеру А.Б. Ланге (1957).

Его изготавливают из стеклянной трубки диаметром 30–50 мм, длиной 300–400 мм. У концов трубки находятся отверстия с бортиками диаметром 10 мм, закрывающиеся ватно-марлевыми пробками. Контейнер для культивирования клещей готовят следующим образом. Плотно скатанный тампон из гигроскопической ваты с подобранными внутрь краями вставляют тыльной стороной в стеклянный цилиндр, закрытый этим тампоном, помещают в прозрачную посуду с дистиллированной водой до полного смачивания тампона, но не допуская просачивания воды внутрь. Внутри цилиндра поверхность тампона выравнивают с помощью деревянного цилиндрического пестика. В противоположный конец цилиндра вставляют сухую ватно-марлевую пробку, а в боковые отверстия с бортиками – малые ватно-марлевые пробки. Внутри контейнера помещают гофрированную фильтровальную бумагу. При дальнейшей работе открывают только малые пробки. Контейнеры с клещами инкубируют в термостате при +28 °С в горизонтальном положении. Оптимальные условия влажности клещи выбирают сами в диапазоне от влажной до сухой ватно-марлевой пробки.

Начало яйцекладки по нашим наблюдениям приходилось на 4–8-й день после кормления. Появившееся потомство содержат в серийных кормлениях-линьках «личинка – нимфа – имаго». Для кормления личинок и нимф используют сосунков

белых мышей – сосунка помещают в стеклянный контейнер (фото) и с помощью тонкой кисточки наносят на них клещей (по одной особи или пулами – до 25 личинок и до пяти нимф).

Для выявления риккетсий образцы появившихся личинок и нимф исследовали в МФА с поликлональными антителами к риккетсиям группы КПЛ индивидуально как в голодном состоянии, так и после кормления на животных. Девять штаммов *R. raoultii*, некультивируемых на морских свинках и плохо культивируемых на куриных эмбрионах, были изолированы с использованием этой модели.

Риккетсии, культивируемые нами в лабораторных линиях клещей, были идентифицированы как относящиеся к различным генотипам вида *R. raoultii* (четыре лабораторные линии *D. marginatus* и одна линия *D. reticulatus* содержали RpA4, одна линия *D. silvarum* – DnS14, две линии *D. nuttalli* и одна линия *D. silvarum* – DnS28). Наименьший уровень ТОП *R. raoultii* отмечен у *D. nuttalli*, инфицированного генотипом DnS28 (43 % в первом поколении и возрастание этого показателя до 89 % во втором поколении клещей), максимальный – 100 % у *D. marginatus* генотипом RpA4. Уровень ТПФ во всех случаях был высоким: от 82 до 100 %. Средний уровень аккумуляции риккетсий в голодных личинках по результатам МФА варьировал незначительно: от 3,4 экземпляра в поле зрения (*D. reticulatus*, инфицированный генотипом RpA4) до 10 экземпляров в поле зрения (*D. silvarum*, инфицированный генотипом DnS14). Более значительна разница в среднем уровне аккумуляции риккетсий в голодных нимфах: от 3,6 экземпляра в поле зрения (клещи *D. silvarum*, инфицированные риккетсиями генотипа DnS28) до 49 экземпляров в поле зрения (клещи *D. marginatus*, инфицированные риккетсиями генотипа RpA4) (табл. 1.6).

Установлен феномен повышения концентрации риккетсий после питания голодных переносчиков. На основании результатов однофакторного дисперсионного анализа выявлены достоверные различия ($P < 0,001$) между уровнем накопления риккетсий в личинках и нимфах лабораторных линий клещей, инфицированных штаммами «Еланда 23/95» и «Еланда 29/96» (*R. raoultii* генотип *DnS28*), а также в

преимагинальных стадиях клещей этих же линий до и после кровепитания (рис. 1.13).

Кроме того, проведено изучение распределения риккетсий в органах и тканях переносчиков, инфицированных *R.raoultii*. Исследованы мазки-отпечатки из гемолимфы, слюнных желез, мальпигиевых сосудов и яичников клещей, содержащих риккетсии генотипов RpA4 и DnS28. Риккетсии обнаружены во всех исследованных органах, но в различной концентрации (от единичных риккетсий в мальпигиевых сосудах до 50 экземпляров в поле зрения в яичниках).

Таблица 1.6

Эффективность трансвариальной и трансфазовой передачи и среднее количество риккетсий в поле зрения для различных штаммов *R. raoultii*

Название штамма	Гено-тип	Вид клещей	Регион вы-деления штамма	ТОП (%)	ТФП (%)	Концентрация риккетсий до /после питания	
						в личинках	в нимфах
«Еланда-23/95» F1	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	86,0	Не иссл.	5,7 / 23	9,2 / 48,5
«Еланда-23/95» F3	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	99,5	98,3	6 / 24	10 / 50
«Еланда-29/96» F1	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	43,0	86,4	6,1 / 33,2	31 / 51
«Еланда-29/96» F3	DnS28	<i>D.nuttalli</i>	Алтай	90,0	100	6 / 36	39 / 54
«Караганда-7/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	99,0	100	7 / 49	46 / 53
«Караганда-8/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	100	100	8 / 60	43 / 56
«Караганда-3/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	100	100	9 / 37	38,7 / 30
«Караганда-5/98»	RpA4	<i>D.marginatus</i>	Казахстан	90,8	100	7 / 45	15 / 54
«Бурятия-5/2000»	DnS28	<i>D.silvarum</i>	Бурятия	94	82	4,2 / 43,4	3,6 / 21,9
«Шайман»	DnS14	<i>D.silvarum</i>	Бурятия	98	100	8 / 50	10 / 55
«Доберман»	RpA4	<i>D.reticulatus</i>	Омск	90	98	3,4 / 29,6	7,7 / 35,9

Наличие феномена трансвариальной передачи известно и доказано для многих видов риккетсий (Балашов Ю.С., Дайтер А.Б., 1973; Burgdorfer W., 1963, 1967, 1975; Rehacek J., 1984; Крючечников В.Н., 1969 и др.). Совершенно ясно, что явления трансвариальной и трансфазовой передачи риккетсий суще-

ствуют и служат весьма существенным механизмом поддержания этих агентов в природе. Эти феномены особенно важны для экологии возбудителей облигатно-трансмиссивных риккетсиозов.

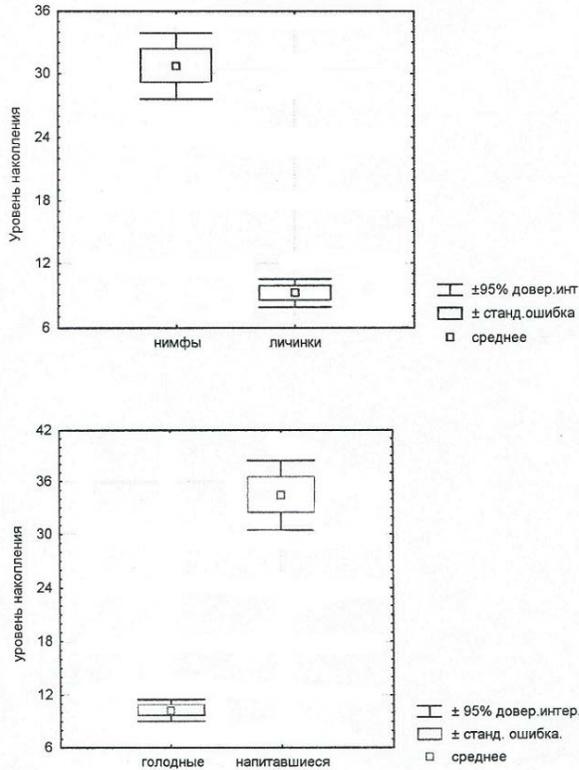


Рис. 1.13. Зависимость уровня накопления риккетсий от стадии метаморфоза и степени напивания переносчиков (штамм «Еланда 29/95»)

Однако сопоставление частоты проявленности этих феноменов у разных клещей и разных риккетсий проблематично из-за различий в методологических подходах, способах инфицирования клещей, используемых разными авторами (исследование потомства как естественно, так и экспериментально зараженных клещей, индивидуальных экземпляров переносчиков и пулов, разные методы контроля инфицированности клещей).

В целом, представленные данные свидетельствуют о высоком уровне вертикальной передачи риккетсий как патогенных, так и непатогенных и с неустановленной патогенностью, наиболее выраженном у основных переносчиков (табл. 1.7).

Таблица 1.7

Эффективность трансвариальной передачи риккетсий

Вид риккетсий	Вид клеща	Уровень трансвариальной передачи, %	Метод выявления риккетсий в дочерних поколениях	Исследователи
<i>R.rickettsii</i>	<i>D.variabilis</i>	30–40	Индивидуально?	Price, 1954
<i>R.rickettsii</i>	<i>D.andersoni</i>	100	Индивидуально*, МФА и окраска по Gimenes	Burgdorfer, 1992
<i>R.rickettsii</i>	<i>D.variabilis</i>	100	Индивидуально*, МФА и окраска по Gimenes	Burgdorfer, 1992
<i>R.canadensis</i>	<i>D.andersoni</i>	100	Индивидуально*, МФА и окраска по Gimenes	Burgdorfer, 1992
<i>R.montana</i>	<i>D.andersoni</i>	10–90	Индивидуально*, МФА и окраска по Gimenes	Burgdorfer, 1970
<i>R.sibirica</i>	<i>D.marginatus</i>	92	Пул*, биопроба на морских свинках, окраска мазков по Здродовскому	Крючечников и Сидоров, 1969
<i>R.sibirica</i>	<i>H.asiaticum</i>	37	Пул*, биопроба на морских свинках, окраска мазков по Здродовскому	Крючечников и Сидоров, 1969
<i>R.slovaca</i>	<i>D.marginatus</i>	100	?	Zupancicova, 1974
<i>R.raoultii</i> (RpA4)	<i>D.marginatus</i>	90–100	Индивидуально**, МФА	Самойленко и др., 2001
<i>R.raoultii</i> (DnS14)	<i>D.silvarum</i>	98	Индивидуально**, МФА	Самойленко и др., 2001
<i>R.raoultii</i> (DnS28)	<i>D.nuttalli</i>	43–99,5	Индивидуально**, МФА	Самойленко и др., 2001

* Экспериментально инфицированные клещи.

** Естественной инфицированные клещи.

Естественной зараженные самки *D.andersoni*, *D.variabilis* и *H.leporis-palustris* передают *R.rickettsii* следующей генерации (Burgdorfer W., 1963). Например, штамм Sawtooth обнаружился в 100 % особей 12 поколений (Burgdorfer W., 1975). *R.canadensis* была определена в поколениях *D.andersoni* тоже в 100 %, но трансвариальную передачу этих риккетсий клещами *H.leporis-palustris* доказать не удалось (Burgdorfer W., 1970).

В.Н. Крючечников (1969) выявил трансфазовую передачу *R.sibirica* у *D.marginatus*, *H.asiaticum*, *Am.lahorensis* и *Ornithodoros papillipes* в 100 % случаев; он считает, что трансфазовая передача не влияет на зараженность последующих фаз развития клещей. Однако в данных экспериментах инфицированность изучалась только в пулах клещей, что не позволяло оценить индивидуальную зараженность переносчиков. Существенных изменений концентрации риккетсий в клещах при трансфазовой передаче этот исследователь не отмечал.

И.М. Гроховская и В.К. Сидоров (1967) при экспериментальном изучении трансвариальной передачи *R.sibirica* различными видами клещей обнаружили возбудителя в потомстве 11 из 12 зараженных самок *D.marginatus*, 28 из 75 самок *H.asiaticum* и 9 из 17 – *Am.lahorensis*. О.С. Коршуновой (1967) при исследовании потомства экспериментально зараженных имаго доказано, что клещи *D.marginatus*, *D.reticulatus* и *H.asiaticum* способны воспринимать *R.sibirica* при кровососании и передавать своему потомству.

Несмотря на проведенные ранее многочисленные работы по экспериментальному изучению *R.sibirica* в переносчиках, их данные требуют некоторых уточнений, поскольку они проводились без учета существования в клещах рода *Dermacentor* риккетсий различных видов (генотипов) и возможности интерференции между ними.

Гроховская И.М., Сидоров В.К., (1967), Балашов Ю.С. (1967) отмечали наличие риккетсиоподобных организмов в большинстве видов исследованных клещей. Однако при изучении риккетсий в то время обычными методами исследования были световая микроскопия, биопробы на морских свинках и исследование сывороток крови в реакции связывания комплемента. Поэтому нельзя исключить, что некоторые из этих «риккетсиоподобных симбионтов» являлись на самом деле риккетсиями не известных в то время видов. Кроме того, в экспериментальных работах 60-х годов инфицированность переносчиков в ходе метаморфоза изучалась только в пулах клещей, что не позволяло достоверно оценить индивидуальную зараженность личинок и нимф. Основным фактором, препятствующим заражению всей популяции переносчиков

R. sibirica, некоторые авторы (Гроховская И.М., Сидоров В.К., 1967; Коршунова О.С., 1967) считали нейтрализацию возбудителя в клещах под действием антител иммунных животных-прокормителей.

В то же время неспособность *R. rickettsii* поражать эпителиальные и зародышевые клетки, уже инфицированные *R. peacockii* («east-side agent»), позволила W. Burgdorfer с соавторами (1981) предположить наличие феномена интерференции как фактора, ограничивающего размножение *R. rickettsii*. Этим объясняют малочисленность *R. rickettsii* в восточной стороне долины Биттеррут (Западная Монтана), где, в отличие от западной части, не регистрируется заболеваемость лихорадкой Скалистых гор. Эти результаты стимулировали экспериментальное изучение возможных взаимодействий между *R. montanensis* и *R. rhipicephali*, с одной стороны, и *R. rickettsii* – с другой (Burgdorfer W., 1986 – цит. по: Walker D., 1988). Было показано, что клещи, содержащие риккетсии непатогенных видов, не могут быть дополнительно заражены *R. rickettsii*. В настоящее время *R. peacockii* является единственным известным в природе примером влияния интерференции на заболеваемость риккетсиозами группы КПЛ.

Можно предположить, что феномен интерференции риккетсий может быть распространен в природе. Для изучения возможности интерференции между различными видами риккетсий группы КПЛ, циркулирующих на территории России, проведен эксперимент с использованием КЭМ. В качестве слабовирулентных агентов использованы штаммы *R. raoultii* (RpA4). В качестве вирулентного агента был использован генетически идентифицированный как *R. sibirica* вирулентный штамм «107/87-Баево».

В результате исследования установлено, что уровень вертикальной передачи риккетсий и вирулентность для морских свинок в спонтанно зараженных и «интерферентных» линиях переносчиков были различны. Анализ распределения частот концентраций риккетсий в голодных личинках *D. marginatus* показал значительное отклонение от нормального распределения возбудителей в вирулентной и слабовирулентной «интерферентных» линиях. Частотность приближалась к нормальному

распределению в последующих стадиях, что, возможно, является результатом интерференции (Rudakov N. et al., 1999).

При последующем генетическом изучении обеих спонтанно инфицированных линий и авирулентных для морских свинок «интерферентных» линий установлено, что содержащиеся в них риккетсии относятся к *R. raoultii* (генотип RpA4). На основании полученных нами экспериментальных данных можно утверждать о возможности интерференции различных видов риккетсий группы КПЛ, циркулирующих на территории России. По нашим данным, авирулентная для морских свинок *R. raoultii* (преимущественно генотип RpA4) на территории нашей страны преобладает над *R. sibirica*. Можно предположить, что циркуляция *R. raoultii* ограничивает распространение патогенной для человека *R. sibirica*.

В то же время полученные данные об изменении антигенной структуры риккетсий в зависимости от фазы метаморфоза переносчика (Rudakov N. et al., 1999) позволяют предположить наличие своеобразной «антигенной мимикрии», что позволяет сохраняться риккетсиям в переносчиках при питании личинок и нимф на одних и тех же мелких млекопитающих.

С использованием КЭМ проведено также изучение взаимного влияния ассоциации бактериальных агентов: естественно инфицированные *R. raoultii* клещи были интрацеломально инфицированы анаплазмами. При культивировании в клещах *D. reticulatus* ассоциации риккетсии-анаплазмы наблюдалась гибель животных-прокормителей (сосунки белых мышей), что никогда не отмечалось при выкармливании сосунками переносчиков, инфицированных только одним из этих возбудителей.

Так как организм иксодового клеща является естественной средой обитания для риккетсий, использование КЭМ позволяет проводить наиболее полное изучение риккетсий, включая авирулентную часть популяций. КЭМ может быть использована в следующих целях:

– наличие экспериментальной линии клещей, инфицированных известным видом (или генотипом) риккетсий, дает возможность изучать взаимоотношения риккетсий и клещей-переносчиков, а также локализацию риккетсий в органах и тканях различных стадий развития переносчиков;

– использование КЭМ позволяет изучать гетерогенность популяций риккетсий по уровню вертикальной передачи. Изучена эффективность трансвариальной и трансфазовой передачи риккетсий недавно описанного нового вида *R. raoultii* (Samoylenko I.V. et al., 2002);

– КЭМ позволяет изучать антигенную структуру риккетсий и ее изменение в зависимости от стадии метаморфоза иксодид (с использованием МКА). Отмечено изменение антигенных свойств риккетсий в процессе метаморфоза переносчиков;

– КЭМ незаменима при работе со штаммами риккетсий, некультивируемых на традиционных моделях (морские свинки, куриные эмбрионы, культура клеток), т.к. она позволяет провести накопление и изучение авирулентных для морских свинок риккетсий;

– КЭМ может быть использована при изучении феномена интерференции риккетсий с различной вирулентностью;

– КЭМ позволяет моделировать при интрацелломальном инфицировании клещей ассоциации бактериальных агентов (или вирусов и бактерий), имеющие актуальное значение для конкретного природного очага, и изучать как взаимное влияние этих агентов, так и влияние микст-инфекции на организм переносчика и животных-прокормителей.

Несмотря на ряд ограничений – метод весьма трудоемкий, получение потомства в экспериментальных линиях возможно только в период активности клещей в природе, проблематично накопление большого количества биомассы риккетсий. КЭМ имеет и существенные достоинства, поскольку только экспериментальная работа с клещами-переносчиками позволяет моделировать существование паразитарной системы (инфекционный агент – переносчик – теплокровный хозяин) как единого целого и изучать не только характеристики отдельных сочленов этой системы, но и особенности взаимоотношений внутри нее.

Риккетсиозы у гамазовых клещей

Краткая характеристика гамазовых клещей

Отряд: клещи паразитиформные (*Parasitiformes*).

Подотряд: мезостигматовые клещи (*Mesostigmata*).

Надсемейство: гамазовые клещи (*Gamasoidea*). Гамазоидные клещи (надсем. *Gamasoidea*) представлены свободноживущими и паразитическими формами и составляют большую часть отряда, до 30 семейств. Гамазовые клещи (когорта *Gamasina*) представляют собой обширную (свыше 5 тысяч видов) группу членистоногих в отряде *Parasitiformes*, включающую более 20 семейств и 300 родов и подродов.

Распространены они в различных природных зонах земного шара. В фауне Российской Федерации и сопредельных стран установлено обитание до 100 родов и более 500 видов гамазовых клещей (Земская А.А., 1973). Из них около 200 являются паразитическими. Круг хозяев гамазовых клещей включает насекомых, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих. Их подробное описание, включая и биологические данные, приводится в ряде определителей и обзоров (Брегетова Н.Г., 1956; Ланге А.Б., 1958; Земская А.А., 1967, 1969; Балашов Ю.С. и Дайтер А.Б., 1973).

Туловище гамазовых клещей овальное или продолговатое (0,3–4 мм), покрыто щитками (цельный или двойной спинной и несколько брюшных); на теле многочисленные щетинки, постоянные по числу и положению. Ноги шестичлениковые, с коготками и присоской. Ротовые органы грызуще- или колюще-сосущие. Хелицеры с клешнями или игловидные, выдвигаются из трубчатого основания – сросшихся тазиков педипальп.

Гамазовые клещи откладывают яйца, многие живородящи; шестиногая личинка, линяя, превращается в восьминогую нимфу первую (протонимфу), нимфу вторую (дейтонимфу) и во взрослого клеща (имаго). Развитие непродолжительное: за год могут давать десятки поколений.

Непаразитические гамазиды – хищники или поляядные формы, населяют почву, лесную подстилку, скопления всевозможных гниющих остатков, где питаются мелкими членисто-

ногими, нематодами и т. п. Многие живут в гнездах общественных насекомых, птиц и млекопитающих. В своем большинстве представители надсемейства *Gamasoidea* – хищные насекомые, основной рацион питания которых составляют мелкие представители беспозвоночных типа членистоногие.

К паразитизму и кровососанию на рептилиях, птицах и млекопитающих перешла лишь небольшая часть представителей, в частности, виды семейств *Laelaptidae*, *Macronyssidae* и *Dermanyssidae*. Некоторые гамазовые клещи – постоянные, другие – временные паразиты птиц и млекопитающих.

Широко распространен паразитизм на наземных позвоночных, причем наблюдаются все стадии перехода от гнездового сожительства и хищничества к питанию кровью животных и различным способам паразитирования: подстерегающие гнездовые и открыто живущие паразиты, живущие постоянно на теле хозяев, в дыхательных путях и т. п.

Среди гамазовых клещей, являющихся гематофагами, по типу паразитизма различают три биологические группы: гнездово-норовых паразитов, пастбищных паразитов и эктопаразитов (Балашов Ю.С. и Дайтер А.Б., 1973).

Гамазовые клещи являются одним из основных компонентов биоценоза нор мелких млекопитающих и гнезд птиц (до 80% населения беспозвоночных) и существенным фактором в поддержании и распространении природно-очаговых инфекций.

Некоторые виды нападают на человека. Укусы гамазин, например, куриного клеща (*Dermanyssus gallinae*), размножающегося в птичниках, вызывают острый дерматит. Куриный клещ широко распространен в старых неблагоустроенных птичниках, особенно в южных районах России. Он причиняет значительный ущерб птицеводству, а при массовом нападении может вызывать падеж цыплят.

К числу более частных паразитов человека, вызывающих дерматит, относятся клещи из родов *Ornithonyssus*, *Dermanyssus*, *Allodermanyssus*, *Macronyssus*, *Androlaelaps*, *Ophionyssus* и *Eulaelaps*. Редко человек подвергается укусам *Haemolaelaps casalis* (паразит гнездящихся в норах птиц), *Haemolaelaps glasgovi* (паразит грызунов), *Hirstionyssus*

isabellinus (паразит полёвок), *Hirstionyssus musculi* (паразит мышей).

Гамазовые клещи переносят возбудителей инфекционных заболеваний. К примеру, крысиный клещ *Ornithonyssus bacoti*, живущий в крысиных норах и трещинах стен строений, может передавать человеку через укус *Rickettsia typhi* – возбудитель крысиного сыпного тифа и *Yersinia pestis* – возбудитель чумы. Мышиный клещ *Allodermanyssus sanguineus* передаёт *Rickettsia akari* – возбудитель везикулёзного риккетсиоза. Носительство возбудителей клещевого риккетсиоза обнаружено у *Dermanyssus hirundinis*, *Nothrolaspis sp.* и *Hirstionyssus myospalacis*, *Hirstionyssus isabellinus*, *Haemolaelaps glasgowi*, *Hirstionyssus ellobii* и *Hirstionyssus criceti*. Клещи рода *Hirstionyssus* способны распространять туляремию среди грызунов в природных очагах этой инфекции (Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., 2003; Жаксылыкова Р.Д., 2007а, б).

Риккетсии и гамазовые клещи

С гамазовыми клещами, в первую очередь, связаны такие виды риккетсий, как *R. akari* (группа КПЛ, возбудитель везикулёзного, или осповидного риккетсиоза), *Rickettsia typhi* (группа сыпного тифа, возбудитель крысиного тифа).

Возбудитель везикулёзного (осповидного) риккетсиоза *R. akari*. Среди гнездово-норовых паразитов как переносчики *R. akari* наибольшее значение имеют гамазовые клещи *Allodermanyssus sanguineus*. *R. akari* неоднократно выделен из клещей *Allodermanyssus (Liponyssoides) sanguineus* в очагах везикулёзного риккетсиоза на Атлантическом побережье США (Huebner R.J. et al., 1946), а также в Украине (Кулагин С.М. и Земская А.А., 1953). Исторически наибольшее число документированных случаев этого риккетсиоза группы КПЛ выявляется в урбанических зонах крупных городов в США, преимущественно в Нью-Йорке (Kass E.M. et al., 1994), где экологический агент – *R. akari* циркулирует преимущественно между домовою мышью (*Mus musculus*) и ее гамазовыми клещами (*Liponyssoides sanguineus*). Случаи осповидного риккетсиоза описаны также в Хорватии, Турции, Южной Африке, Корее и Северной Каролине (Radulovic S. et al., 1996; Krusell A. et al., 2002; Ozturk

М.К. et al., 2003 и др.). Этот вид связан с различными видами мышевидных грызунов, способен к прокалыванию скарифицированных участков человеческой кожи, может передавать *R. akari* как в популяциях грызунов, так и человеку.

Из других видов гамазовых клещей *R. akari* выделена от клещей *Ornithonyssus bacoti* (Philip C.B., Hughes L.E., 1948; Кулагин С.М. и Земская А.А., 1953). Оба вида клещей (*Liponyssoides sanguineus* и *Ornithonyssus bacoti*) – облигатные кровососы, основными хозяевами которых являются мышевидные зверьки. Эти гамазиды часто находят в человеческом жилище, способны нападать на человека. У больных везикулезным риккетсиозом часто находят следы от их укусов.

В эксперименте доказана способность этих видов гамазовых клещей к трансстадиальной и трансвариальной передаче *R. akari*. Гамазиды инфицировались на зараженных животных и могли передавать риккетсии новым хозяевам при укусах (Philip C.B., Hughes L.E., 1948; Кисилев Р.И., 1964).

Возбудитель крысиного сыпного тифа – *Rickettsia typhi* (mooseri). Основными переносчиками риккетсий этого вида считают крысиных блох, в первую очередь *Xenopsylla cheopis*. Вместе с тем *Rickettsia typhi* выделяли от крысиного клеща *O. bacoti* во многих регионах мира (Pang K.H., 1941; Liu T.V., 1947), в том числе на Черноморском побережье бывшего СССР (Сомова А.Г. и др., 1960).

Доказана возможность заражения гамазовых клещей при кровососании на инфицированных *Rickettsia typhi* морских свинок и последующая трансмиссия возбудителя при кормлении интактным животным. Клещи передают риккетсии трансвариально, поскольку воспроизведено заражение морских свинок при кормлении на них протонимф клещей из кладок инфицированных самок (Dove W.E. and Schelmire B., 1931, 1932).

Возбудитель сибирского клещевого риккетсиоза – *Rickettsia sibirica*. В природных очагах этой инфекции передача возбудителя осуществляется иксодовыми клещами, однако не исключается участие в циркуляции и гамазовых клещей. По крайней мере, из гамазовых клещей выделены штаммы риккетсий (Земская А.А. и Пчелкина А.А., 1967). Спонтанное носи-

тельство выявлено преимущественно у облигатных гематофагов (*D. gallinae*, *H. myospalacis*, *H. isabellinus*, *H. ellobii*, *H. criceti*), реже для факультативных гематофагов (*H. cassalis*, *H. glasgowi*), в одном случае – от свободно живущих хищных гамазид рода *Nothrolaspis*. В клещах *O. bacoti* риккетсии сохранялись в течение двух месяцев (срок наблюдений) и передавались при кровососании восприимчивым животным (Земская А.А. и Пчелкина А.А., 1970). Однако реальная роль гамазовых клещей в очагах этой природно-очаговой инфекции требует дальнейшего изучения.

Риккетсиозы у блох

Краткая характеристика блох

Класс насекомых (*Insecta*) делится на два подкласса: подкласс *первичнобескрылых* насекомых (*Apterygota*) – низкоорганизованных мелких насекомых, никогда не обладавших крыльями; подкласс *крылатых* насекомых (*Pterygota*) высшие – делится на два отдела: *Hemimetabola*, с неполным превращением, и *Holometabola*, с полным превращением.

Подкласс *Pterygota* (крылатые насекомые). Инфракласс *Neoptera* (новокрылые). Четыре эволюционных ствола новокрылых: ортоптероидный, плекоптероидный, гемиптероидный и нейроптероидный. Надотряд *Mecopteroidea* (мекоптероидные). Отряд *Siphonaptera* (блохи). Редукция крыльев и другие приспособления к эктопаразитизму. Пермские и мезозойские *Mecoptera* были намного более разнообразны, чем современные *Mecoptera*, и от них произошли два специализированных отряда – *Siphonaptera* и *Diptera*. Ископаемых остатков *Siphonaptera* (блохи) мало, сюда относятся находки из нижнемеловых отложений Австралии и раннечетвертичного янтаря (рис. 1.14) из Прибалтики.

Отсутствие крыльев и выработка адаптации к паразитическому образу жизни и кровососанию не дают возможности четко установить происхождение блох в пределах группы *Mecoptera*. То, что в юрском периоде уже были млекопитающие, летающие рептилии и птицы, позволяет предполагать, что

и *Phthiraptera* (вши), и *Siphonaptera* (блохи) уже могли в то время паразитировать на соответствующих хозяевах.

Блохи – насекомые, в процессе эволюции оставшиеся примитивными (рис. 1.15). Блохи (лат. *Siphonaptera* – древне-греч. σίφων – насос, ἄπτερον – бескрылое; синонимы лат. *Suctoria*, лат. *Aphaniptera*) – отряд кровососущих насекомых с полным превращением, нередко являющихся переносчиками различных возбудителей болезней человека и животных. Блохи вторично бескрылы. Они полностью утратили крылья в процессе приспособления к эктопаразитизму в имагинальной фазе. Блохи обладают узкоспециализированным ротовым аппаратом, предназначенным для прокалывания покровов хозяина и насыпания крови.

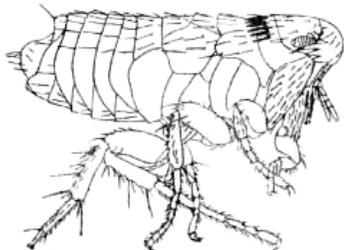


Рис. 1.14. Блоха *Palaeoopsylla clebsiana* из позднечоенового балтийского янтаря (Родендорф и др., по Handlirsch, 1906–1908)

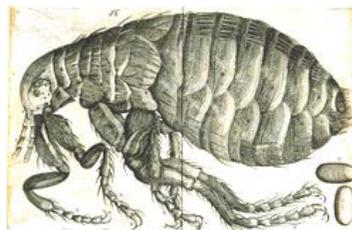


Рис. 1.15. Рисунок блохи, выполненный Филиппо Бонанни в 1681 году

В настоящее время учёными описано 2086 видов, включая четыре ископаемых вида (Zhang Z.-Q., 2013). Отряд включает более 200 родов, объединяемых в 15 семейств (Ващенко В.С., 1988). Семейство обыкновенные блохи (*Pulicidae*) включает виды, имеющие экономическое и медицинское значение: *Pulex irritans*, *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Spilopsyllus cuniculi*, *Xenopsylla cheopis* — это блохи человека, кошек, собак, кроликов и крыс соответственно. Ниже приводится классификация и филогения блох (рис. 1.16) по С.Г. Медведеву (1998). Классификация отряда блох по С.Г. Медведеву:

Инфраотряд *Pulicomorpha* S.G. Medvedev, 1998 состоит из пяти надсемейств в следующем составе:

1. Pulicoidea Billberg, 1820 (Pulicidae и Tungidae Taschenberg, 1880).
2. Malacopsylloidea Baker, 1905 (Malacopsyllidae и Rhopalopsyllidae Oudemans, 1909).
3. Vermipsylloidea Wagner, 1889 (Vermipsyllidae).
4. Coptopsylloidea Wagner, 1928 (Coptopsyllidae).
5. Ancistropsylloidea Toumanoff et Fuller, 1947 (Ancistropsyllidae).

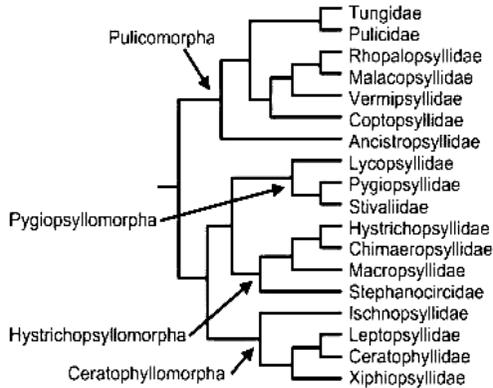


Рис. 1.16. Филогения блох на основе морфологии
(Medvedev S.G., 1998)

Инфраотряд Ceratophyllomorpha S.G. Medvedev, 1998 представлен одним надсемейством. Ceratophylloidea (Ceratophyllidae, Leptopsyllidae Rothschild (1915); Xiphiopsyllidae Wagner, 1939; Ischnopsyllidae Wahlgren (1907).

В инфраотряд Pygiopsyllomorpha S.G. Medvedev, 1998 входят три семейства. Целесообразно объединить в одно надсемейство Pygiopsylloidea (Lycopsyllidae Baker (1905); Pygiopsyllidae, Stivaliidae Mardon (1978).

В инфраотряде Hystrichopsyllomorpha S.G. Medvedev (1998) выделены три надсемейства: 1) Hystrichopsylloidea (Hystrichopsyllidae, Chimaeropsyllidae Ewing et I.Fox, 1943); 2) Macropsylloidea Oudemans, 1909 (Macropsyllidae); 3) Stephanocircidoidea Wagner, 1928 (Stephanocircidae).

Тело блох сжато с боков (Шванвич Б.Н., 1949), узкое, гладкое, снабжено щетинками и шипами, помогающими передвигаться и удерживаться в густой шерсти и между перьями хозяев, в складках одежды, а также в субстрате их гнёзд и в норах. Длина тела у разных видов варьирует от 1 до 5 мм, но у самок некоторых видов за счёт гипертрофического разрастания брюшка после начала питания может достигать 10 мм. Ротовой аппарат блох колюще-сосущего типа. Характеризуется преобразованием в стилеты эпифарингса (непарный стилет) и лациний (парные стилеты), сочленяющихся с максиллярными лопастями. Нижняя губа с парой лабиальных щупиков преобразована в створки футляра для компонентов хоботка. Мандибулы у взрослых блох полностью утрачены. Грудь снабжена сильными конечностями, обеспечивающими насекомому быстрое перемещение в покровах хозяина, способность удерживаться на шероховатых поверхностях под любым углом. Часто передвигаются прыжками, используя при этом для толчка вторую и особенно третью пары ног.

Блохи – это насекомые с полным превращением. Специальных мест для откладки яиц блохи не ищут. Оплодотворённые самки с силой выбрасывают яйца небольшими порциями для более успешного распространения или яйца могут быть отложены на покровы хозяина. Развитие яиц в среднем продолжается не более двух недель. Из яйца выходит безногая, червеобразная, активно передвигающаяся личинка, которая зарывается в субстрат норы или гнезда хозяина. Личинка питается либо различными разлагающимися остатками, либо (у некоторых видов) непереваренной кровью, содержащейся в испражнениях взрослых блох. Личинки линяют 3 раза. После этого они окружают себя шелкоподобным коконом и окукливаются. У разных видов блох выход из кокона приурочен к определённому сезону. Вышедшая из куколки взрослая блоха подкарауливает животное-хозяина.

Блох можно обнаружить во все сезоны года на хозяевах и в их гнёздах, устроенных над землей (белки, птицы), на земле, в земле (норы тушканчиков, сусликов, хомяков, песчанок и других зверьков). Таким образом, основными хозяевами блох

являются млекопитающие, для которых убежище является обязательным во все периоды жизни.

Представители родов *Xenopsylla*, *Echidnophaga*, *Stenocephalides* и др. пьют кровь с избытком, так что даже не всегда успевают переварить её. Другие виды (*Stenocephalides canis*, *St. felis*, *Leptopsylla segnis* и др.) нуждаются в частом приёме пищи. Но, насосавшись крови, они не покидают тела хозяина и свободно передвигаются в шерсти. Некоторые (*Stenophthalmus*, *Neopsylla* и др.) нуждаются в редком приёме пищи и большую часть жизни проводят в субстрате гнезда хозяина. Строгая специфичность по отношению к хозяину наблюдается только у блох летучих мышей. Большинство же блох не столь специфичны, могут встречаться кроме основного хозяина и на других видах животных.

Риккетсии и блохи

С блохами связаны различные виды микроорганизмов, из которых наибольшую опасность представляет возбудитель чумы – *Yersinia pestis*. Из риккетсий наиболее специфичны связи с блохами у *Rickettsia felis* и *Rickettsia typhi*.

Возбудитель кошачьего блошиного тифа – *Rickettsia felis* – возбудитель, связанный с кошками и их блохами (*cat-flea typhus*) блошиной пятнистой лихорадки. В США кошки (в том числе дикие) и специфический для них вид блох *Stenocephalides felis* обеспечивают циркуляцию и сохранение нового вида риккетсий – *R. felis*, вызывающего тифоподобное заболевание у людей (Azad et al., 1997). По антигенной структуре он близок к группе СТ, однако дальнейшее изучение его молекулярно-генетических характеристик показало его наибольшую близость к *R. akari* и *R. australis* (Radulovic et al., 1995; Azad et al., 1997; Bouyer et al., 1999). Инфекция, вызываемая *R. felis*, проявляется у людей первичным аффектом на месте укуса блохой, лихорадкой, миалгией, сыпью, неврологическими нарушениями. Инфекция выявлена в Евразии, Северной и Южной Америке, Африке. *R. felis* выявлена в популяциях блох в Северной и Южной Америке, южной части Европы, Таиланде и Австралии. Люди инфицируются обычно при втирании инфицированных

фекалий блохи в скарифицированную (микротравмированную) кожу (Azad A. F. and Beard Ch. B., 1998).

Возбудитель крысиного сыпного тифа – *Rickettsia typhi* (mooseri). Основными переносчиками риккетсий этого вида считают крысиных блох, в первую очередь *Xenopsylla cheopis*.

Впервые инфицированность *Rickettsia typhi* блох *Xenopsylla cheopis* и *Cediopsylla fasciatus*, собранных с крыс, выявлена в г. Балтиморе, США (Dyer R.E. et al., 1931). В дальнейшем инфицированные блохи выявлены в ряде других регионов, включая Черноморское побережье СССР (Солитерман, 1948; Сомова А.Г. и др., 1960). Спонтанное носительство выявлено для блох *X. cheopis*, *X. astia*, *C. fasciatus*, *C. canis*, *C. felis*, *Pulex irritans*, *Leptopsylla segnis*, *Echidnophagagallinacea* и др. (Балашов Ю.С. и Дайтер А.Б., 1973).

В очагах инфекции *Rickettsia typhi* циркулирует между крысами и паразитирующими на них блохами (преимущественно *X. cheopis*) и вшами *Polyplax spinulosus*. Люди представляют случайное звено циркуляции и получают риккетсии от блох. Заражение человека происходит при контаминации инфицированными фекалиями блох расчесов на месте укусов переносчиков. Контаминативно-инокуляционный механизм передачи риккетсий облегчается частыми испражнениями переносчиков на теле хозяина и местной аллергической реакцией в местах укусов, способствующей расчесыванию. При попадании на слизистые оболочки не исключается аэрогенный механизм заражения.

Блохи заражаются при кровососании на зараженных крысах и становятся пожизненными носителями *Rickettsia typhi* (Ceder E.T. et al., 1931; Dyer R.E. et al., 1932; Blanc G.R. and Baltazard M., 1940). Риккетсии с кровью поступают из полости средней кишки в эпителиальные клетки ее стенок и в клетки мальпигиевых сосудов, где происходит интенсивное накопление возбудителя. При разрушении клеток риккетсии поступают в полость кишки и выводятся из организма с фекалиями. Проникновение *Rickettsia typhi* в полость тела и диссеминация по организму блохи отсутствует, их не обнаруживают в слюнных железах и в яйцах блох (Mooser H. and Castaneda M.R., 1932).

Выделение риккетсий с фекалиями происходит спустя двое суток после питания кровью. Минимальная инфицирующая доза для человека составляет всего 1/5 испражнений одной блохи. В высушенных фекалиях при комнатной температуре риккетсии сохраняют инфекционность до 40 суток.

Заражение *Rickettsia typhi* не вызывает существенного влияния на жизнеспособность блох. Экспериментальные исследования по изучению взаимоотношений блох с другими риккетсиями отсутствуют.

Риккетсиозы у краснотелковых клещей

Краткая характеристика краснотелковых клещей

Тип: *Arthropoda* (членистоногие), класс *Arachnida* Lamarck, 1801 (паукообразные), отряд *Acariformes* (акариформные клещи). Отряд делится на два подотряда: саркоптиформные клещи (*Sarcoptiformes*) и тромбидиформные клещи (*Trombidiformes*). К первому относятся обширные и разнообразные группы, такие как панцирные, тироглифоидные клещи и ряд паразитических – перьевые, волосяные, чесоточные и др. Второй подотряд (сосущие акариформные клещи – *Trombidiformes*) включает много групп, в том числе паутиных, водяных клещей, краснотелок и других.

К порядку паразитенгоны (*Parasitengona*) относится надсемейство *Trombidioidea*, в том числе семейство *Trombidiidae* (краснотелки). Представители этого семейства в личиночной стадии паразитируют на позвоночных животных, могут нападать на человека и крупных животных, а нимфы и половозрелые клещи ведут скрытый образ жизни в почве или растительной подстилке.

Личинки (называемые *chiggers*) отличаются мелкими размерами (до 0,5 мм в длину), имеют оранжевую или красную окраску, три пары конечностей и покрыты волосками, создающими опушение их тела (рис. 4, 5 на цв. вкл.). Основные стадии развития краснотелок: яйцо, предличинка, протонимфа, дейтонимфа, тритонимфа, имаго, из которых активны личинка, дейтонимфа и имаго (Neal T.G., Barnett H.C., 1961).

Виды, личинки которых нападают на человека, вызывают острый дерматит. На теле хозяина личинки прикрепляются

тесными группами. Присасывание безболезненное, однако после отпадения клеща остается красная папула, которая может превращаться в струп (первичный аффект). Сроки питания личинок могут составлять от 2–3 суток до двух недель, вес личинки увеличивается при этом в 15 и более раз. Питание многих видов рода *Neotrombicula* вызывает у людей острый зуд, дерматоз и общую аллергическую реакцию. Нападение клещей рода *Leptotrombidium* проходит менее болезненно. После отпадения личинки попадают в почву, где превращаются в нимфы. Краснотелковые клещи родов *Leptotrombidium*, *Neotrombicula* имеют существенное значение в циркуляции, а их личинки – в передаче человеку возбудителя лихорадки цуцугамуши – *Orientia tsutsugamushi*.

Leptotrombidium – род клещей семейства *Trombiculidae*, которые могут заражать человека лихорадкой цуцугамуши (кустарниковым тифом от англ. «scrub typhus») через их присасывание. Личинки питаются на хозяине однократно и могут при этом передавать человеку *Orientia tsutsugamushi*. Патоген сохраняется в краснотелковых клещах за счет трансовариальной передачи (Walker J.S. et al., 1975; Takahashi M. et al., 1988; Frances S.P., 2001). Личинки имеют бледно-оранжевый цвет и питаются траневой жидкостью кожи, а не кровью, а их части рта (хелицеры) слишком коротки, чтобы достичь кровеносных сосудов (Roberts L.W. et al., 1975) (рис. 10 на цв. вкл.). В постличиночных стадиях они не паразитируют и питаются на растительных материалах. Самка откладывает яйца поодиночке, личинки появляются примерно через неделю. Продолжительность жизни взрослых клещей составляет около шести месяцев (Takahashi M. et al., 2003).

Основные виды: *L. akamushi* эндемична для Японии и является резервуаром серотипа Kato *Orientia tsutsugamushi*; *L. deliense* является главным вектором ориенций на юге Китая и в Таиланде, эндемична для некоторых территорий Австралии (серотип Litchfield); *L. pallidum* эндемична для Японии и является резервуаром серотипов Karp и Gilliam; *L. scutellare* эндемична для Японии и является резервуаром серотипов Kawasaki и Kuroki.

2. ЧАСТНАЯ РИККЕТСИОЛОГИЯ

2.1. КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ (СИБИРСКИЙ КЛЕЩЕВОЙ ТИФ)

Этиология. Характеристика биологических и генетических свойств *Rickettsia sibirica*

Возбудитель – *Rickettsia sibirica* из группы клещевой пятнистой лихорадки. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica*: *R. sibirica subsp. R. sibirica*, *R. sibirica subsp. BJ-90*, *R. sibirica subsp. mongolotimoniae*. На территории России доказано наличие первых двух подвигов, причем *R. sibirica subsp. BJ-90* – только на Дальнем Востоке. Доказанные случаи КР в РФ связаны только с *R. sibirica subsp. R. sibirica*.

Риккетсии группы КПЛ характеризуются значительной вариабельностью биологических свойств, что наиболее полно изучено в отношении *R. rickettsii* (Price, 1953). *R. sibirica* в целом отличается значительно меньшей вирулентностью для человека и теплокровных животных (Rehacek, Tarasevich, 1988).

В последние годы в результате молекулярно-биологических исследований выявлены различные генотипы риккетсий, относящихся к *R. sibirica* – *R. sibirica sensu stricto*, *R. sibirica BJ-90*, *R. sibirica subsp. mongolotimoniae* (Fournier et al., 2006), на территории России выявлены первые два генотипа. В западной части Евразийского ареала иксодориккетсиозов группы КПЛ на территориях, где не регистрируется заболеваемость людей клещевым риккетсиозом, выделены и изучены штаммы ранее считавшимся близким к *R. sibirica* возбудителя – *R. slovacica*, отличающиеся более низкой вирулентностью по сравнению со штаммами из восточной (азиатской) части, т. е. *R. sibirica* (Tarasevich et al., 1976; Яблонская, 1976; Макарова, 1978). Единственный в России штамм *R. slovacica* выделен в пределах ареала *R. sibirica* в Курганской области в биопробах на морских свинках.

На некоторые особенности биологических свойств приморских штаммов *R. sibirica* указывал ранее Г.П. Сомов (1969), квалифицируя их как географическую разновидность (вариант) данного вида, возникшего, по-видимому, вследствие особых климатогеографических условий Приморского края и биологического своеобразия местных переносчиков и резервуаров возбудителя.

По данным более позднего изучения очагов и изоляции штаммов риккетсий группы КПЛ на Дальнем Востоке России выявлена циркуляция *R. sibirica sensu stricto*, *R. sibirica subsp. BJ-90*, *R. heilongjiangensis* (Шпынов и др., 2003, 2004; Schrynov et al., 2006; Шпынов, Рудаков, 2008).

Следовательно, можно предположить, что в нозоареале клещевого риккетсиоза случаи заболеваний риккетсиозной этиологии у людей может вызывать не один возбудитель – *R. sibirica*, но, вероятно, *R. heilongjiangensis*, *R. slovaca*, не исключается этиологическая роль еще нескольких риккетсий с окончательно не установленной патогенностью для человека (*R. helvetica*, *R. sibirica str. BJ-90*, *R. raoultii*, *R. tarasevichae*).

Еще до проведения молекулярно-биологических исследований в различных частях нозоареала КР установлены значительные различия вирулентных свойств циркулирующих штаммов риккетсий группы КПЛ (Рудаков и др., 1988, 1991; Решетникова, Макарова, 1989 и др.).

По аналогии с *R. rickettsii* выделенные штаммы могут быть отнесены к S, T и U группам, вызывающим у морских свинок лихорадочные формы инфекции с наличием или отсутствием скротальной реакции и бессимптомные формы, проявляющиеся только серологическими сдвигами.

Экспериментально доказана зависимость вирулентности *R. rickettsii* от состояния переносчиков: длительное голодание и перезимовка при низких температурах ведут к утрате вирулентных свойств, содержание клещей при 37 °С восстанавливает вирулентность (Parker, Spenser, 1926; Hayes, Burgdorfer, 1982). В последнее время были показаны молекулярно-биологические закономерности реактивации *R. rickettsii*, связанные с экспрессией факторов белковой вирулентности, включая стабилизиру-

ющие микрокапсулу факторы и другие компоненты наружной мембраны (Graumann C.C. et McDonald G.A., 1994).

Аналогичный механизм реактивации риккетсий реализуется, надо полагать, и в естественных условиях. При этом отличия климатических условий очаговых территорий Америки и Евразии на фоне длительной географической изоляции могли способствовать дифференциации риккетсий по вирулентности.

При характеристике штаммов *R. sibirica* изучают их тинкториальные и морфологические свойства, патогенность для различных видов лабораторных животных (морские свинки, белые мыши, хомячки и др.) и особенности экспериментальной инфекции, степень и характер накопления при культивировании на желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов и в культурах клеток (Vero, МК-2 и др.), антигенные и иммуногенные свойства.

П.Ф. Здродовский и Е.М. Голиневич (1972) справедливо считают, что применение в качестве основной модели для выделения штаммов морских свинок не может обеспечить выделение слабовирулентных вариантов *R. sibirica*, рекомендуя в качестве дополнительных моделей куриные эмбрионы и культуры клеток.

Однако фактические данные о распространении штаммов риккетсий с различной вирулентностью в очагах КР отсутствуют. Некоторое представление о частоте распространения слабовирулентных штаммов риккетсий группы КПЛ в очагах КР дает анализ частоты инаппарантных форм при первичном заражении морских свинок 10 % суспензиями иксодовых клещей, собранных на различных очаговых территориях (табл. 2.1).

Наиболее выраженную клинико-патологоанатомическую картину и иммунологические сдвиги у морских свинок вызывали штаммы из Красноярского края. При исследовании методом биопроб 902 экземпляров клещей *D. nuttalli*, собранных в южных (наиболее эндемичных) районах края, инфицированными оказались 16 из 26 (61,5 %) пулов исследованных иксодид. В подавляющем большинстве случаев у зараженных морских свинок отмечена одно-пятидневная лихорадка с температурой 39,7–40,5 °С (81,3 %), скротальный феномен (68,8 %), отечность, гиперемия и увеличение тестикул, переспленит, воспалительная

отечность и гиперемия оболочек мозга. Заболевания у животных сопровождались выраженными иммунологическими сдвигами в РСК с антигеном *R. sibirica* в титрах до 1:160 – 1:320. Средняя геометрическая титров антител у них составляла 1:49.

Таблица 2.1

Биологические свойства риккетсий по данным первичного заражения морских свинок 10 %-ными суспензиями иксодовых клещей

Административная территория	Характер проявления инфекционного процесса		
	Частота инаппарантных форм, %	Частота скротальных феноменов, %	Средние геометрические титры антител
Красноярский край	19	69	1:49
Бурятия	19	59	1:36
Приморский край	31	62	1:31
Читинская область	16	39	1:22
Алтайский край	21	17	1:20

При первичном заражении морских свинок-самцов 10 %-ными суспензиями иксодовых клещей, собранных в Алтайском крае, клинические проявления инфекции были выражены слабее: одно-двухдневная лихорадка отмечена у 79,2 % животных, в том числе в сочетании со скротальным феноменом только в 16,7 %. В остальных случаях наблюдалась инаппарантная инфекция, проявлявшаяся сероконверсией в РСК в титрах 1:10–1:80. Средняя геометрическая титров комплементсвязывающих антител составила 1:20.

Значительное распространение штаммов риккетсий группы КПЛ, отличающихся низкими иммуногенностью и вирулентностью для морских свинок, наиболее характерно для периферийных участков нозоареала КР, характеризующихся низкими показателями заболеваемости или полным отсутствием регистрации этой инфекции. Так, при исследовании 1131 экземпляра иксодовых клещей из Кемеровской области, где в результате антропической трансформации очагов заболеваемость в 80-е годы резко снизилась, у зараженных клещами *H. concinna* морских свинок клинических проявлений инфекции не выявлено, несмотря на регистрацию серопозитивных сдвигов к антигену *R. sibirica*.

Аналогичные результаты получены нами при исследовании клещей *D. reticulatus* и *I. persulcatus* из Омской и Новоси-

бирской областей, Алтайского края. Штамм «9/89-Сузун» из Новосибирской области (*D. silvarum*) вызвал у подопытных животных лихорадочное состояние только на фоне гидрокортизона (10 мг), введенного на десятый день после первичного заражения. Штамм «81/88-Алтай», выделенный из того же вида переносчиков в Алтайском крае, при первичном заражении и первом пассаже вызывал у морских свинок доброкачественное лихорадочное состояние с характерной для клещевого риккетсиоза патологоанатомической картиной и отсутствием сероконверсии в РСК. Комплементсвязывающие антитела в невысоких титрах (1:40–1:80) выявлены только на втором-третьем пассажах. Подчеркнем, что по результатам рестрикционного анализа ДНК отличий в генотипе этих штаммов не отмечено.

При исследовании клещей *D. marginatus* и *D. reticulatus* из ранее неизвестного очага в Сладковском районе Тюменской области выявлен высокий процент положительных результатов в МФА – 21,5 и 5,2 % соответственно. Положительные результаты МФА получены также в 9,3 % при исследовании клещей этих видов, собранных на территории соседнего Называевского района Омской области. При заражении этими материалами хомяков в двух случаях отмечена инаппарантная инфекция с сероконверсией в титрах 1:80 и 1:40.

При пассажах на куриных эмбрионах в мазках-отпечатках желточных мешков отмечали скудное накопление преимущественно палочковидных и бациллярных форм риккетсий. К настоящему времени в Называевском районе Омской области обнаружен очаг клещевого риккетсиоза с выявлением случаев заболевания у людей, изолированы штаммы риккетсий методом биопроб на морских свинках.

Нами выявлено широкое распространение риккетсий группы КПЛ, выявляемых в МФА и ИФА как на территории эпидемически активных очагов клещевого риккетсиоза, так и в районах с полным отсутствием заболеваемости населения этой инфекцией и отличия их антигенных характеристик с МКА (Рудаков и др., 1996). Полученные данные свидетельствуют об определенных региональных отличиях характера проявления инфекционного процесса при первичном заражении морских свинок суспензиями иксодовых клещей. При заражении

клещами из Приморского края отмечается наибольшая частота инаппарантных форм инфекции при высокой частоте скротальных феноменов, из Алтайского края – низкая частота скротальных реакций, наиболее выраженная тяжесть экспериментального инфекционного процесса – при заражении морских свинок переносчиками из Красноярского края и Бурятии.

В результате многолетней работы по изоляции и изучению выделенных штаммов собрана репрезентативная коллекция штаммов *R. sibirica* Омского НИИПИ, отличающихся по времени, источнику и месту выделения. Всего изучено с использованием молекулярных методов (ПЦР-секвенирование) 27 штаммов, 25 из них отнесены по результатам идентификации к *R. sibirica sensu stricto*, два – к *R. sibirica* BJ-90, штаммы депонированы во Всероссийском музее риккетсий.

На первом этапе исследований в работу было взято 24 штамма *R. sibirica*, которые в дальнейшем разделены по вирулентности, их паспортные характеристики указаны в табл. 2.2. Штаммы изолированы на морских свинках и куриных эмбрионах и характеризуют вирулентную часть популяций *R. sibirica*. В результате анализа полученных данных были разработаны критерии оценки вирулентности штаммов *R. sibirica* для морских свинок, в качестве которых использованы: длительность и величина лихорадочной реакции, наличие и частота скротальных феноменов, титры антител у биопробных животных.

В результате штаммы разделены на три группы – с высокой, умеренной и низкой вирулентностью для морских свинок. Выявлена значительная гетерогенность биологических свойств изученных штаммов, в том числе выделенных одновременно на одной и той же очаговой территории (табл. 2.3).

Наибольшей вирулентностью и иммуногенностью по результатам титрации культур на морских свинках и куриных эмбрионах отличались штаммы, выделенные в регионах с наиболее высокими показателями заболеваемости населения – из клещей *D. nuttalli* и *D. marginatus* – в Алтайском, *D. nuttalli* – в Красноярском краях. Эти штаммы вызывали накопление риккетсий на +++/++++ при культивировании на куриных эмбрионах на 4–5 дни после заражения при разведении культуры 1:20–1:100. МИДЭ соответствовало разведению не менее 10–6,

DL50 – не менее 10–4. Титры комплементсвязывающих антител к гомологичному и эталонным («Нецветаев», «К-1») штаммам составляли преимущественно 1:160–1:320 при разведении культуры до 10⁻⁴.

Таблица 2.2

Паспортные данные использованных в работе штаммов *R. sibirica*

Название штамма	Источник выделения	Место и год выделения	Авторы штамма
1. К-1 (246)	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Красноярск.край,1949	Голиневич Е.М.
2. X-1	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Красноярск.край,1959	Кекчеева Н.Г.
3. Красноярск 10/91	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Красноярск.край,1991	Самойленко И.Е.
4. Красноярск 15/91	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Красноярск.край,1991	Самойленко И.Е.
5. Нецветаев (232)	кровь больного	Алтайский край, 1946	Кулагин С.М., КоршуноваО.М.
6. Алтай 24/86	<i>Haemophysalis concinna</i>	Алтайский край, 1986	Рудаков Н.В.
7. Баво 105/87	<i>Dermacentor marginatus</i>	Алтайский край, 1987	Рудаков Н.В.
8. Баво 107/87	<i>Dermacentor marginatus</i>	Алтайский край, 1987	Рудаков Н.В.
9. Алтай 81/88	<i>Dermacentor silvarum</i>	Алтайский край, 1988	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е.
10. Горный 54/88	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Алтайский край, 1988	Рудаков Н.В., Шпынов С.Н.
11. Горный 37/89	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Алтайский край, 1989	Шпынов С.Н., Рудаков Н.В.
12. Глубокое 45/89	<i>Dermacentor marginatus</i>	Алтайский край, 1989	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е.
13.Краснощеково 41/89	<i>Dermacentor marginatus</i>	Алтайский край, 1989	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е.
14. Завьялово 43/89	<i>Dermacentor marginatus</i>	Алтайский край, 1989	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е.
15. Сидро	Кровь больного	Новосибир.обл.,1954	Шайман М.С.
16. Сузун 11/89	<i>Dermacentor silvarum</i>	Новосибир.обл.,1989	Рудаков Н.В.
17. Иркутск 9/83	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Иркутская обл., 1983	Решетникова Т.А
18. Бурятия 91/85	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Бурятия, 1985	Решетникова Т.А
19. Ч-1	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Читинская обл.,1983	Пчелкин А.А.
20. Ч-2	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Читинская обл.,1983	Пчелкин А.А.
21. Ч-3	<i>Dermacentor nuttalli</i>	Читинская обл.,1986	Пчелкин А.А.
22. Приморье 6/83	<i>Dermacentor silvarum</i>	Приморск.край, 1983	Решетникова Т.А.
23. Приморье 20/84	<i>Haemophysalis concinna</i>	Приморск.край, 1984	Решетникова Т.А.
24. Приморье 32/84 (subsp.BJ-90)	<i>Dermacentor silvarum</i>	Приморск.край, 1984	Решетникова Т.А.

Несмотря на значительную гетерогенность штаммов по иммунобиологическим свойствам, получены данные о выраженной генетической однородности *R. sibirica* в различных частях нозоареала (Балаева и др., 1993 а, б, 1994).

На первом этапе исследований проведено изучение штаммов *R. sibirica* методами анализа полиморфизма длин

рестрикционных фрагментов ДНК и геномной дактилоскопии с ДНК-зондом на основе ДНК *R. prowazekii*.

Таблица 2.3

Вирулентные свойства штаммов *R. sibirica* для морских свинок

Штаммы	Лихорадочная реакция (°С)	Скротальная реакция	Обратные титры антител в РСК	Оценка вирулентности
К-1 (246)	4-8 (39,7-40,7)	++	160 (80-160)	высокая
Нецветаев	- " -	++	- " -	- " -
Х-1	- " -	++	- " -	- " -
Баево 105/87	- " -	++	- " -	- " -
Баево 107/87	- " -	++	- " -	- " -
Алтай 81/88	- " -	++	- " -	- " -
Горный 54/88	- " -	++	- " -	- " -
Горный 37/89	- " -	++	- " -	- " -
Бурятия 91/85	- " -	++	- " -	- " -
Краснощекоево 41/89	4-6 (39,7-40,2)	++	40 (20-80)	умеренная
Приморье 6/83	- " -	++	- " -	- " -
Иркутск 9/83	- " -	++	- " -	- " -
Горный 37/89	- " -	++	- " -	- " -
Сидро	- " -	++	- " -	- " -
Ч-1	- " -	+	- " -	- " -
Ч-2	- " -	+	- " -	- " -
Ч-3	- " -	+	- " -	- " -
Алтай 81/88	1-3 (39,6-40,0)	+	20 (20-40)	низкая
Красноярск 15/91	- " -	+	- " -	- " -
Приморье 20/84	- " -	++	- " -	- " -
Красноярск 10/91	- " -	+	- " -	- " -
Глубокое 45/89	- " -	+	- " -	- " -
Завьялово 43/89	- " -	+	- " -	- " -
Сузун 11/89	- " -	++	80 (40-160)	требует
Приморье 32/84	- " -	++	- " -	уточнения

Примечания:

++ – выраженная скротальная реакция.

+ – слабо выраженная скротальная реакция.

- " - – аналогичные данные.

Применили эндонуклеазы, оказавшиеся эффективными для штаммовой дифференциации риккетсий группы сыпного тифа (Pst I, Msp I) или обеспечивающих различную степень расщепления ДНК (Hind III, Eco R I, Xba I, Bg II, Pvu II) при ранее проведенных исследованиях (Artemiev et al., 1990). Рестриктазы Pvu II, Pst I, Hind III, Eco R I расщепляют ДНК

R. sibirica на значительное количество фрагментов (более 30). Рестриктограммы для эндонуклеаз Msp I и Bg II (от 9 до 20) получены с меньшим количеством фрагментов. Величины рестриционных фрагментов ДНК, четко различимые в высокомолекулярной зоне рестриктограмм, распределялись в определенном диапазоне, индивидуальном для каждой использованной эндонуклеазы.

При сопоставлении картин рестрикции ДНК штаммов *R. sibirica* не выявлено фрагментов, различающихся по электрофоретической подвижности. Несмотря на использование различающихся по воздействию на риккетсиозную ДНК рестриктаз, отличий исследованных штаммов по генотипу не выявлено.

ДНК штаммов *R. sibirica* была проанализирована также с использованием техники геномной дактилоскопии. В этих исследованиях применен зонд РВН II, созданный на основе морфоспецифического Hind III-фрагмента ДНК *R. prowazekii* и позволяющий дифференцировать *R. sibirica* от различных видов риккетсий группы сыпного тифа (Рыдкина, Демкин, 1990). В результате гибридизации зонда РВН II с Hind III-рестрицированной ДНК штаммов *R. sibirica* получены две совпадающие зоны гибридизации в местах, соответствующих фрагментам величиной около 3,0 и 1,3 тысячи пар нуклеотидов. Результаты гибридизации с зондом РВН II подтверждают результаты анализа полиморфизма длин фрагментов ДНК о выраженной гомологии штаммов *R. sibirica*.

На втором этапе анализ коллекции штаммов *R. sibirica* проведен на основе изучения полиморфизма длин рестриционных фрагментов амплифицированной ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием праймеров области гена цитратсинтазы риккетсий и области специфического поверхностного белкового антигена 190 кДа риккетсий группы КПЛ в сравнении с *R. conorii* и *R. slovaca* (Балаева и др., 1993, 1994). Данные представлены в табл. 2.4.

При генотипическом анализе с помощью пары праймеров RpCs.877p-RpCs.1258 гена цитратсинтазы *R. prowazekii* все изученные штаммы *R. sibirica* были идентичны между собой, а также с *R. slovaca* и *R. conorii*. По данным Regnery R. et al.

(1991) эта часть риккетсиального генома является общей для риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки.

Таблица 2.4

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов амплифицированной ДНК штаммов *R. sibirica*, *R. slovacica*, *R. conorii* с использованием праймеров риккетсиальных генов цитратсинтазы и белка 190 кДа *R. rickettsii*

Риккетсии (виды, штаммы)	Праймеры генов					
	цитратсинтазы			антигена 190 кДа		
	Рестрикция					
	Alu I		Rsa I		Pst I	
	Кол-во фрагментов	Молекул. масса	Кол-во фрагментов	Молекул. масса	Кол-во фрагментов	Молекул. масса
<i>R. sibirica</i>						
Сидро	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Сузун 11/89	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Нецветаев	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Алтай 24/86	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Алтай 81/88	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Горный 54/88	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Баево 105/87	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
Баево 107/87	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
К-1	4	132, 96, 90, 44	2	226, 114	3	226, 124, 85
<i>R. slovacica</i>						
штамм В	4	132, 96, 90, 44	2	220, 113	3	226, 158, 129
<i>R. conorii</i>						
Moroccan	4	132, 96, 90, 44	2	340, 232	3	250, 206, 85

При анализе с помощью пары праймеров Rr190.70p-Rr190.602n гена поверхностного белкового антигена 190 кДа, дифференцирующих в этой части генома риккетсий группы КПЛ при рестрикции амплифицированного продукта эндонуклеазами Rsa I или Pst I, получены следующие результаты.

При рестрикции амплифицированной ДНК эндонуклеазой Rsa I, дифференцирующей *R. sibirica* от *R. rickettsii*, *R. slovacica*, *R. conorii* *subsp. israelensis*, *R. rhipicephali*, *R. montana* (Regnery et al., 1991), все изученные штаммы *R. sibirica* оказались идентичны между собой и *R. slovacica* и отличались от *R. conorii*. При рестрикции амплифицированной ДНК эндонуклеазой Pst I все изученные штаммы *R. sibirica* также были идентичны между собой и отличались как от *R. conorii*, так и от *R. slovacica*.

Проведенный на большом материале (24 штамма *R. sibirica*) генотипический анализ с использованием ряда современных методик показал, что, несмотря на различие штаммов в вирулентности, источниках выделения, времени выделения (40–80-е годы), географических зонах, отличий в генетической характеристике штаммов не выявлено, что свидетельствует о высокой консервативности генома этого возбудителя.

В последующие годы было осуществлено генотипирование с применением секвенс-анализа штаммов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, выделенных в очагах клещевого риккетсиоза. Данные штаммы были выделены сотрудниками Омского НИИПИ в период с 1954 по 2001 гг. Результаты генотипирования показали, что 25 из 31 изученного штамма риккетсий группы КПЛ представлены видом *R. sibirica*. Штаммы «Приморье 43/81» и «Приморье 32/84», изолированные от клещей *D. silvarum* из Приморского края в 1981 и 1984 гг., были идентифицированы как *Rickettsia* sp. BJ-90. Штамм «Карпунино 19/69», выделенный из клещей *D. marginatus* в Курганской области, показал 100 % гомологии с *R. slovacca*. Три штамма риккетсий, выделенные из клещей *H. concinna* в Алтайском и Приморском краях, были генотипированы как *R. heilongjiangensis*.

Вид *R. sibirica* абсолютно преобладал (81 %) среди 31 исследованного патогенного для морских свинок штамма риккетсий группы КПЛ (табл. 2.5).

Этот вид риккетсий был генотипирован из различных источников (больные клещевым риккетсиозом, иксодовые клещи) на всех эндемичных по клещевому риккетсиозу территориях, где были выделены штаммы риккетсий. На всех территориях, где были выделены штаммы *R. sibirica*, регистрируется заболеваемость клещевым риккетсиозом.

Наибольшее количество изученных штаммов риккетсий группы КПЛ (20 изолятов) было выделено на территории Западной Сибири. Несмотря на наибольшее разнообразие источников (человек, шесть видов иксодовых клещей трех родов), все идентифицированные штаммы были представлены одним видом риккетсий – *R. sibirica*. На территории Тюменской области, граничащей на западе с Курганской областью и характеризующейся так же стабильно низким уровнем заболеваемости

клещевым риккетсиозом, из клещей *D. reticulatus* был выделен штамм *R. sibirica* «Бердюжье 20/64». Это самая западная точка выделения *R. sibirica* из клещей *D. reticulatus*.

Таблица 2.5

 Результаты секвенирования штаммов риккетсий по двум генам (*ompA* и *igltA*)

№	Штамм	Источник	Исследователь, год	Вид
1	Карпунино 19/69	<i>D. marginatus</i>	Шайман М.С., 1969	<i>R. slovaca</i>
2	Комсомольск 21	<i>D. marginatus</i>	Шайман М.С., 1969	<i>R. sibirica</i>
3	Бердюжье 20/64	<i>D. reticulatus</i>	Шайман М.С., 1964	<i>R. sibirica</i>
4	Сидро	человек	Шайман М.С., 1954	<i>R. sibirica</i>
5	Тогучин 104	<i>I. persulcatus</i>	Шайман М.С., 1964	<i>R. sibirica</i>
6	Сузун 11/89	<i>D. silvarum</i>	Рудаков Н.В., 1989	<i>R. sibirica</i>
7	Киевка/01	<i>D. reticulatus</i>	Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., 2001	<i>R. sibirica</i>
8	42/65	<i>D. silvarum</i>	Шайман М.С., 1965	<i>R. sibirica</i>
9	55/65	<i>I. persulcatus</i>	Шайман М.С., 1965	<i>R. sibirica</i>
10	44/65	<i>D. reticulatus</i>	Шайман М.С., 1965	<i>R. sibirica</i>
11	130/66	<i>H. concinna</i>	Ястребов В.К., 1966	<i>R. heilongjiangensis</i>
12	84/Казанцева	человек	Ястребов В.К., 1966	<i>R. sibirica</i>
13	87/Паршукова	человек	Ястребов В.К., 1966	<i>R. sibirica</i>
14	148/66	<i>D. reticulatus</i>	Ястребов В.К., 1966	<i>R. sibirica</i>
15	Алтай 24/86	<i>H. concinna</i>	Рудаков Н.В., 1986	<i>R. sibirica</i>
16	Баево 105/87	<i>D. marginatus</i>	Рудаков Н.В., 1987	<i>R. sibirica</i>
17	Баево 107/87	<i>D. marginatus</i>	Рудаков Н.В., 1987	<i>R. sibirica</i>
18	Горный 54/88	<i>D. nuttalli</i>	Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., 1988	<i>R. sibirica</i>
19	Алтай 81/88	<i>D. silvarum</i>	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., 1988	<i>R. sibirica</i>
20	Горный 37/89	<i>D. nuttalli</i>	Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., 1989	<i>R. sibirica</i>
21	Завьялово 43/89	<i>D. marginatus</i>	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., 1989	<i>R. sibirica</i>
22	Глубокое 45/89	<i>D. marginatus</i>	Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., 1989	<i>R. sibirica</i>
23	44/68	<i>D. silvarum</i>	Шайман М.С., 1968	<i>R. sibirica</i>
24	Красноярск 10/91	<i>D. nuttalli</i>	Самойленко И.Е., 1991	<i>R. sibirica</i>
25	Красноярск 15/91	<i>D. nuttalli</i>	Самойленко И.Е., 1991	<i>R. sibirica</i>
26	Бурятия 91/85	<i>D. nuttalli</i>	Решетникова Т.А., 1985	<i>R. sibirica</i>
27	Приморье 22/81	<i>H. concinna</i>	Решетникова Т.А., 1981	<i>R. heilongjiangensis</i>
28	Приморье 43/81	<i>D. silvarum</i>	Решетникова Т.А., 1981	<i>R. BJ-90</i>
29	Приморье 47/81	<i>H. concinna</i>	Решетникова Т.А., 1981	<i>R. heilongjiangensis</i>
30	Приморье 20/84	<i>H. concinna</i>	Решетникова Т.А., 1984	<i>R. sibirica</i>
31	Приморье 32/84	<i>D. silvarum</i>	Решетникова Т.А., 1984	<i>R. BJ-90</i>

Штамм *R. heilongjiangensis* «130/66» был выделен из клещей *H. concinna*, собранных в Алтайском крае.

Четыре из генотипированных штаммов риккетсий были выделены на территории Новосибирской области в разные периоды (три периода) изучения клещевого риккетсиоза на этой административной территории.

Наибольшее количество штаммов *R. sibirica* было выделено на территориях Алтайского края и Республики Алтай. Эти территории юга Западной Сибири характеризуются наибольшим видовым многообразием клещей рода *Dermacentor*, достигающим максимума в предгорьях Алтая (*D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. nuttalli*, *D. silvarum*). На ряде территорий имеют распространение виды клещей, представляющие другие рода иксодовой фауны (*I. persulcatus*, *H. concinna*). Ареалы различных видов иксодовых клещей перекрываются, однако каждый вид клещей занимает свойственный его среде обитания биотоп.

На территориях Алтайского края и Республики Алтай в период с 1965 по 1989 гг. штаммы *R. sibirica* были выделены из клещей *D. marginatus* («Баево 105/87», «Баево 107/87», «Завьялово 43/89», «Глубокое 45/89»), *D. reticulatus* («44/65», «148/66»), *D. nuttalli* («Горный 54/88», «Горный 37/89»), *D. silvarum* («Алтай 81/88»), *H. concinna* («Алтай 24/86») и *I. persulcatus* («55/65»). Два штамма («84/Казанцева» и «87/Паршукова») были выделены В.К. Ястребовым от пациентов в 1966 г. Из клещей *H. concinna* был выделен штамм *R. heilongjiangensis* «130/66». На западе нозоареала клещевого риккетсиоза штаммы *R. sibirica* были выделены из клещей *D. marginatus* и *D. reticulatus* (Курганская и Тюменская области), а на востоке нозоареала из клещей *D. nuttalli* и *D. silvarum* (Красноярский край, Республика Бурятия, Приморский край).

Территории Алтайского края и Республики Алтай можно отнести к центральной части нозоареала клещевого риккетсиоза с наивысшими показателями заболеваемости этой инфекцией на 100 тыс. населения (24,3–65,3 и 54,2–90,9 соответственно), где штаммы *R. sibirica* были выделены из всех видов исследованных клещей родов *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes* и два штамма от пациентов.

На территории Восточной Сибири все исследованные штаммы были выделены из клещей *D. nuttalli* («Бурятия 91/85», «Красноярск 10/91», «Красноярск 15/91»).

На территории Дальнего Востока (Приморский край) было генотипировано два штамма риккетсий группы КПЛ. Только установление нуклеотидных последовательностей позволило провести окончательную идентификацию этих штаммов. Штамм «Приморье 20/84», выделенный из *H. concinna*, оказался *R. sibirica*, другие штаммы «Приморье 32/84» и «Приморье 43/81», выделенные из *D. silvarum*, – геновариантом *R. sibirica* – *Rickettsia* sp. ВJ-90. Два штамма «Приморье 22/81» и «Приморье 47/81», выделенные из клещей *H. Concinna*, были идентифицированы как *R. heilongjiangensis*.

Применение методов генетического анализа (ПЦР+определение нуклеотидных последовательностей) позволило установить, что все штаммы риккетсий группы КПЛ, выделенные от пациентов, были представлены одним видом – *R. sibirica*.

Следовательно, по результатам генотипирования *R. sibirica* была доминирующим видом риккетсий, выделенных от людей и шести видов иксодовых клещей (*D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*, *H. concinna* и *I. persulcatus*) в лесостепной зоне РФ от Курганской области до Приморского края в период с 1954 по 2001 год.

Штаммы риккетсий, выделенные из иксодовых клещей на территории РФ за этот период, были представлены четырьмя видами: *R. sibirica*, *Rickettsia* sp. ВJ-90, *R. heilongjiangensis* и *R. slovacica*. Эти результаты показывают, что на территории России, кроме *R. sibirica* и возбудителя астраханской пятнистой лихорадки, распространены и другие патогенные для человека риккетсии группы КПЛ – *R. heilongjiangensis* и *R. slovacica*, а также впервые показывают наличие в Приморском крае геноварианта *R. sibirica* – *Rickettsia* sp. ВJ-90, что необходимо учитывать при эпидемиологическом надзоре и диагностике заболеваний.

Эпидемиология

В Российской Федерации среди инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в формах № 1 и 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» предусмотрено представление статистической отчетности по следующим инфекциям: клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), риккетсиозы (общей суммой), отдельно выделены: в том числе эпидемический сыпной тиф, болезнь Брилля, лихорадка Ку, сибирский клещевой тиф, астраханская пятнистая лихорадка, гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека. С 01.01.2013 г. приказом Росстата от 20.12.2012 № 645 утверждена статистическая отчетность по форме № 1 дополнительно по астраханской пятнистой лихорадке (АПЛ), ГАЧ и МЭЧ. Из риккетсиозов клещами передаются четыре официально регистрируемые инфекции – сибирский клещевой тиф, астраханская пятнистая лихорадка, гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека.

По данным 2013 года выявлена заболеваемость семью нозологическими формами клещевых инфекций, более половины случаев приходится на ИКБ, на КЭ – 22,1 %, на клещевые риккетсиозы – 19,3 % (КР – 15,4 % и АПЛ – 3,9 %). ГАЧ в структуре клещевых инфекций в РФ составила 1,6 %, ККГЛ – 0,85 %, МЭЧ – 0,2 %. Основная часть заболеваний КР в 2013 г. регистрировалась в Сибирском ФО и составила 82,8 %, в том числе 35,2 % в Алтайском крае; на Дальневосточный ФО приходилось 17,1 %. Сельские жители составили в 2013 г. 64,0 %, из них дети до 17 лет – 31,5 %.

В научной литературе используются различные термины применительно к этим инфекциям. Применительно к отдельным нозологическим формам и их группам применяют слово «клещевые» (клещевой энцефалит, клещевые боррелиозы, клещевые риккетсиозы и др.). Вместе с тем общее название для всех инфекций – «клещевые инфекции» – часто считают неправомерным, подразумевая под этим термином инфекции (инфекционные процессы) у клещей. Отметим, что это неправильно, поскольку инфекция (инфекционный процесс) – это процесс взаимодействия между микроорганизмами и макроорганизмом

(хозяином) в виде адаптационных и патологических реакций и характерен для теплокровных хозяев с развитой нервной и сосудистой системами, к которым иксодовые клещи не принадлежат. Поэтому термин «клещевые инфекции» не может быть распространен на иксодовых клещей и рассматриваться как «инфекции клещей».

Вместо этого предлагают использовать термин «инфекции, передаваемые иксодовыми клещами», что неправильно, поскольку клещами передаются патогенные микроорганизмы, а не инфекции. Более правильно их называть «трансмиссивные инфекции человека, биологические патогенные агенты которых передаются иксодовыми клещами», что очень громоздко. В англоязычной литературе для этой группы инфекций применяют термин «tick-borne infections», что соответствует в русском языке «передаваемые клещами инфекции». Наиболее адекватным вариантом английскому термину соответствует термин «клещевые трансмиссивные инфекции» (поскольку «трансмиссия» – это передача) или «клещевые инфекции» (подразумевая под этим «трансмиссивные инфекции человека, биологические патогенные агенты которых передаются иксодовыми клещами»). Далее в этом понимании мы используем термин «клещевые инфекции».

В современный период установлено широкое распространение сочетанных природных очагов клещевых инфекций, имеющих общие ареалы и переносчиков возбудителей, что служит причиной выявления нескольких патогенов в одном переносчике и проявления микстпатологии у населения. В частности, КЭ регистрируют на 46 из 92 субъектов РФ, ИКБ – на 72, КР – на 16 территориях. КР, наряду с КЭ и ИКБ, входит в тройку наиболее распространенных клещевых инфекций в РФ.

При сравнительном анализе структуры заболеваний инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, в РФ в 2000 г. и 2007 г. было установлено, что долевое участие КР практически не изменилось – 16,0 и 17,0 %.

При анализе участия отдельных нозологических форм (КЭ, ИКБ, КР) в структуре клещевых инфекций в разрезе федеральных округов были получены следующие результаты:

– в Южном федеральном округе КЭ и КР не регистрировались, все случаи заболеваний после укуса клещей были диагностированы как ИКБ;

– в Центральном ФО основная часть клещевых инфекций приходилась на ИКБ ($94,8 \pm 0,01$ %), КЭ составлял $5,2 \pm 0,01$ %.

– в Северо-Западном ФО доля КЭ составила уже $21,2 \pm 0,02$ %, однако большую часть клещевых инфекций составлял ИКБ ($78,8 \pm 0,02$ %);

– в Приволжском ФО в 2000 г. на долю ИКБ приходилось $63,7 \pm 0,01$ % всех случаев регистрируемых клещевых инфекций, на КЭ – $36,3 \pm 0,01$ %. В 2007 г. доля КЭ в структуре клещевых инфекций в этом округе снизилась, составив $20,7 \pm 0,01$ %; доля ИКБ, напротив, возросла до $79,3 \pm 0,01$ %;

– в Южном, Центральном, Северо-Западном и Приволжском федеральных округах не выявлены случаи заболеваний КР при регистрации КЭ и ИКБ;

– в Уральском федерально округе в 2000 г. доля ИКБ составляла $48,3 \pm 0,03$ %; доля КЭ – $51,7 \pm 0,03$ %. В данном регионе в структуре клещевых инфекций уже появляется клещевой риккетсиоз, доля которого составила $0,6 \pm 0,03$ %. В 2007 г. ситуация изменилась следующим образом: доля ИКБ возросла, составив $68,5 \pm 0,03$ %; доля КЭ, напротив, снизилась до $30,8 \pm 0,03$ %. Доля КР осталась прежнем уровне – $0,6 \pm 0,03$ %;

– в Сибирском ФО в 2000г. доля ИКБ составила $23,8 \pm 0,02$ %; КЭ – $45,1 \pm 0,02$ %; КР – $31,1 \pm 0,02$ %. В 2007 г. доля ИКБ возросла до $26,1 \pm 0,02$ %; также увеличилась доля КР, составив $41,3 \pm 0,02$ %. Доля КЭ, напротив, снизилась до $32,6 \pm 0,02$ %;

– в Дальневосточном ФО в 2000 г. на долю ИКБ приходилось $30,8 \pm 0,03$ %; на долю КЭ – $18,1 \pm 0,03$ %; на долю КР – $51,1 \pm 0,03$ %;

В 2007 г. в данной структуре произошли изменения. Доля КЭ снизилась до $6,4 \pm 0,01$ %; доля ИКБ также уменьшилась до $27,7 \pm 0,01$ %. Доля клещевого риккетсиоза, напротив, возросла на 15 %, составив $65,8 \pm 0,01$ %.

Следовательно, при продвижении от западной границы РФ на восток произошло постепенное снижение доли ИКБ в структуре заболеваний с нарастанием доли КЭ (рис. 12 на цв. вкл.). На территории Уральского ФО в этой структуре появляется КР,

доля которого увеличивается к восточной границе РФ, тогда как вклад КЭ и ИКБ в общую структуру клещевых инфекций снизился.

Таким образом, территориальной структуре клещевых инфекций имеются отличия: с запада на восток происходит снижение доли ИКБ с нарастанием доли КЭ; в Уральском федеральном округе в структуре появляется КР, доля которого увеличивается на восток, тогда как вклад КЭ и ИКБ в общую структуру клещевых инфекций снижается. В целом отмечена разнонаправленная динамика заболеваемости этими тремя клещевыми инфекциями в РФ.

Клещевой риккетсиоз (сибирский клещевой тиф) – 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. japonicadouglassi*). Природные очаги распространены в Сибири и на Дальнем Востоке России, в Казахстане, Монголии, Китае. Наиболее эпидемически активны горно-степные очаги с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные очаги с переносчиками *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*. Природные очаги КР охватывают 17 административных территорий южных регионов Сибири и Дальнего Востока (Рудаков, Оберт, 2001, 2006).

С начала регистрации (1936 г.) выявлено более 70 тысяч заболеваний. Эпидемическая активность природных очагов существенно отличается. Более 80 % заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края, Республику Алтай (Рудаков Н.В. и др., 2011). Кроме этого, заболевания регистрируют в Тюменской, Курганской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской, Амурской областях, Забайкальском крае, Республиках Тыва, Бурятия, в Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области.

По заболеваемости клещевым риккетсиозом Алтайский и Красноярский края на протяжении ряда десятилетий имеют наиболее высокие показатели в стране. Из семи административных территорий Западной Сибири клещевой риккетсиоз до последнего времени не выявлялся только в двух (Омской и Томской областях). В 2009 г. впервые выявлены случаи клеще-

вого риккетсиоза в Называевском районе Омской области (Самойленко И.Е. и др., 2012).

В последние годы отмечается возникновение новых эпидемически активных очагов этой инфекции на периферии нозоареала, а именно в Новосибирской, Тюменской, Курганской и Омской областях. В Восточной Сибири наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Красноярском крае, отдельные случаи – на большинстве других территорий юга региона (Иркутская, Республики Тыва и Бурятия). Заболеваемость клещевым риккетсиозом постоянно отмечается и на Дальнем Востоке – в Хабаровском и Приморском краях, Амурской области.

По данным 1994–1997 гг. наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Алтайском крае, Еврейской автономной области, Республиках Алтай и Хакасия (более 30 на 100 тыс. населения), в Красноярском крае, Республике Тыва, Хабаровском и Приморском краях, Амурской области (около 10 на 100 тыс. населения). При анализе по регионам в эти годы наиболее высокие показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом отмечены в Дальневосточном регионе – 7,8 на 100 тыс. населения (от 6,7 до 8,4 в отдельные годы), в Западной Сибири – 7,2 (от 6,5 до 7,7), в Восточной Сибири – 6,0 (от 5,9 до 6,1).

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

В динамике заболеваемости КР в РФ (рис. 2.1) за 1997–2010 гг. отмечалась тенденция к снижению заболеваемости ($T_{\text{сн}}=10,2\%$). Сопоставление структуры заболеваемости КР за период с низким уровнем заболеваемости (60-е годы) и резкого роста (1990–1992) свидетельствует об ее изменении за счет увеличения доли заболеваемости в Западной Сибири

(с 24 до 59 %) и на Дальнем Востоке (с 7 до 14 %). В последующие годы отмечено дальнейшее повышение роли Дальневосточного региона в заболеваемости при стабилизации ее уровня в Западной и Восточной Сибири.

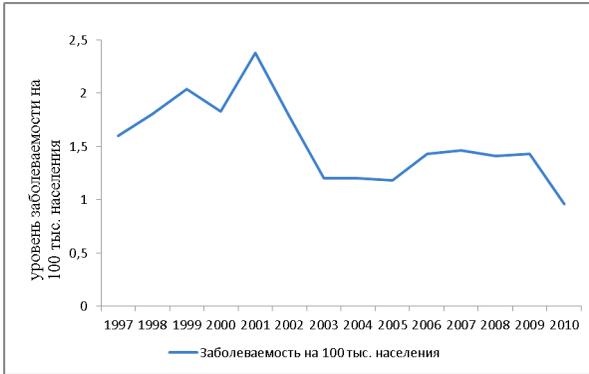


Рис. 2.1. Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом в РФ за 1997–2010 гг.

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

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

За последние 25 лет отмечается повышение долевого значения территорий Западной Сибири в общей сумме заболеваний КР в России: в 1985–1986 гг. – 49,7 %; в 1991–1992 гг. – 59,4 %; 1999–2000 гг. – 62,7 %; 2009–2010 гг. – 59,1 %, т. е. максимально

возрастание доли Западной Сибири составило 13,0 % в 1999–2000 гг. В этот же период произошло снижение доли заболеваний КР на горностепных 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 % (Ястребов, 2002, 2006).

Преобладала доля заболеваний, регистрирующихся на степных и лесостепных очаговых территориях с доминированием клещей *D. marginatus*, *D. reticulatus* и *D. silvarum*: в 1985–1986 гг. – 49,9 %; 1991–1992 гг. – 51,8 %; 1999–2000 гг. – 57,1 %; 2001–2004 гг. – 52,3 %; 2009–2010 гг. – 52,9 %, что объясняется повышением эпидемической активности этих природных очагов КР, преимущественно в Алтайском крае. В последние годы вновь восстановилось и долевое значение очаговых территорий с переносчиками *D. silvarum* и *H. concinna* на Дальнем Востоке: в 1985–1986 гг. – 16,9 %; 1991–1992 гг. – 13,0 %; 1999–2000 гг. – 19,0 %; 2001–2004 гг. – 20,7 %; 2009–2010 гг. – 18,9 % (рис. 2.2).

Распределение заболеваний КР по географическим регионам в 1999–2004 гг. характеризовалось значительным преобладанием доли Западной Сибири – 61,2 %, тогда как доля Восточной Сибири была в 2,7 раза меньше (Ястребов, 2002, 2006).

В 2009–2010 гг. соотношение долевого значения регионов в целом сохранилось: Западная Сибирь – 60,0 %; Восточная Сибирь – 20,1 %; но несколько возросла доля Дальнего Востока – 18,8 % и Урала – 1,1 % (рис. 2.3).

Эпидемическую ситуацию по КР в Западной Сибири определял Алтайский край, где в последние годы отмечался рост числа заболеваний с 647 в 1991 г. до 780 в 2004 г., причем в 1999 и 2001 гг. было учтено 1745 и 1837 случаев заболеваний соответственно. В 2009 и 2010 гг. произошло снижение числа заболеваний КР в Алтайском крае: 732 и 657 случаев соответственно.

На втором месте в Западной Сибири – Республика Алтай: 108–143 заболевания КР в 1991–2010 гг. с максимумом в 1999 г.

и 2002 г.: 184 и 167 случаев соответственно. Для этих двух территорий в 1999–2010 гг. характерны и самые высокие показатели заболеваемости КР на 100 тыс. населения: в Алтайском крае – 24,3–70,5, в Республике Алтай – 54,9 – 90,9.

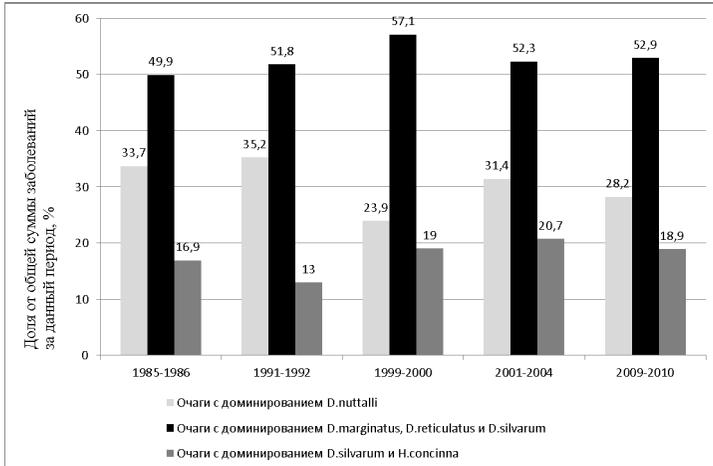


Рис. 2.2. Долевое значение различных природных очагов КР в заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока в 1985–2010 гг.

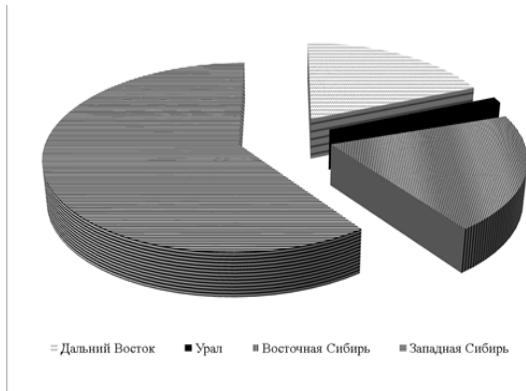


Рис. 2.3. Распределение заболеваемости КР по регионам России в 2009–2010 гг.

Алтайский край занимает первое место по числу заболеваний КР не только в Западной Сибири, но и в России в целом, на втором месте Красноярский край – 142–300 случаев в 1999–2010 гг. (показатели – 4,9–9,5).

В 2000 г. в СФО лидером по заболеваемости КР являлся Алтайский край (1360 случаев и 51,14 на 100 тыс. населения), близкие показатели заболеваемости регистрировались в Республике Алтай – 59,43 и Усть-Ордынском бурятский АО – 55,14 на 100 тыс. населения. В 2007 г. территориальное распределение КР в СФО не изменилось, но заболеваемость снизилась в 1,3–1,4 раза как в целом, так и по отдельным очаговым регионам.

В Дальневосточном ФО основное количество случаев в 2000 г. было зарегистрировано в Приморском крае (230 случаев), но наибольшие показатели заболеваемости КР – в Амурской области (18,94). В 2007 г. общее количество заболеваний КР по ДФО снизилось в 1,4 раза, составив 408 случаев против 571 в 2000 г. Лидером по числу случаев КР в 2007 г. оставался Приморский край (случаев КР было зарегистрировано в 1,4 раза меньше, чем в 2000 г.). Максимальный уровень заболеваемости КР (12,6 на 100 тыс. населения) был получен в Амурской области, хотя в 1,5 раза ниже, чем в 2000 г.

В Уральском ФО максимальное количество случаев КР и наибольший уровень заболеваемости в 2000 г. был зарегистрирован в Тюменской области (8 случаев, или 0,59 на 100 тыс. населения).

В Западной Сибири динамика изменений эпидемической проявляемости очагов клещевого риккетсиоза существенно отличается. В Алтайском крае наибольшая заболеваемость этой инфекцией наблюдалась ранее в 1954 г. (443 случая, или 19,1 на 100 тысяч населения).

Существенный рост числа случаев клещевого риккетсиоза отмечен с 1979 г., при этом с 1988 г. ежегодно регистрируется более 500 заболеваний, а в 1992 г. показатели на 100 тысяч населения превысили данные 1954 г. в 2,5 раза. Заболеваемость в крае повысилась во всех ландшафтных зонах и, соответственно, ландшафтных типах очагов, в наибольшей степени – в горно-степной зоне (Республика Алтай) и северной лесостепи.

В 80–90-е годы отмечался также значительный рост заболеваемости пятнистой лихорадкой Скалистых гор в Америке и марсельской лихорадкой в Европе, объясняемый преимущественно возрастающими процессами урбанизации (Burgdorfer et al., 1975; Hattwick et al., 1976; Scaffidi, 1982; Mansueto et al., 1986 и др.). Приведенные нами материалы свидетельствуют также о резком росте заболеваемости КР в России. С учетом этих данных можно сделать вывод о глобальном повышении заболеваемости риккетсиозами группы КПЛ в мире в 80–90-е годы, причины которого требуют всестороннего изучения.

Нозоареал КР (территория с регистрируемой заболеваемостью) является прерывистым, и его основу составляют территории со стабильной заболеваемостью населения. В России нозоареал КР со значительными эпидемическими проявлениями довольно обширен и охватывает все южные районы Сибири, Приамурье, Приморье с его островной частью. Основная часть заболеваний этой инфекцией регистрируется в Алтайском крае, Республике Алтай, Красноярском крае, Хакасии. Кроме того, заболевания регистрируются в Тюменской, Курганской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской, Читинской, Амурской областях, Республиках Тыве и Бурятии, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области.

Среди территорий ближнего зарубежья наиболее регулярно КР регистрируется в Казахстане. В Средней Азии (Киргизия, Туркмения, Таджикистан), Армении, Азербайджане наличие природных очагов ранее было установлено, однако описано лишь небольшое количество заболеваний. Применительно к этим территориям необходима верификация этиологии выявляемых после присасывания иксодовых клещей случаев с использованием современных молекулярно-биологических методов.

Основные переносчики *Rickettsia sibirica*

Во всех перечисленных частях нозоареала основным резервуаром и переносчиками возбудителя КР являются естественно инфицированные иксодовые клещи. В пределах ареала возбудителя КР установлена зараженность 16 видов иксодовых клещей, имеющих эпидемиологическое значение. Они относят-

ся к четырем родам – *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* и *Rhipicephalus*: *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. niveus*, *H. concinna*, *H. japonicadouglassi*, *H. punctata*, *H. sulcata*, *H. detritum*, *H. anatolicum*, *H. asiaticum*, *H. dromedarii*, *H. marginatum* (*H.m. marginatum*, *H.m. turanicum*, *H.m. isaaci*), *Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus*.

Из представленного перечня, по данным целого ряда авторов, в разных частях нозоареала КР распространены лишь определенные виды клещей, соответствующие конкретным ландшафтным зонам, в частности, в Сибири и на Дальнем Востоке эпидемиологически значимыми являются шесть видов иксодовых клещей: *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *H. Concinna* и *H. japonicadouglassi*.

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, нимфа, имаго) нуждается в питании кровью позвоночных животных. При этом в круг циркуляции риккетсий вовлекаются многие виды диких млекопитающих и птиц.

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

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

Нападение клещей на человека происходит при контакте с местами их нахождения на поверхности почвы, травянистой растительности, при прохождении через кустарник или смешанный лес. Ранней весной перезимовавшие голодные

клещи взбираются на верхушки травянистого сухостоя или стебли травы, на ветви деревьев, кустарников и принимают подстерегающую позу. При непосредственном соприкосновении клещи очень быстро прицепляются к одежде или телу проходящего человека.

У отдельных видов клещей способностью нападения на человека обладают нимфы (*H. Concinna* и *H. Japonicadouglassi* 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.

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

Основные эпидемиологические закономерности и региональные особенности этой облигатно-трансмиссивной инфекции в значительной степени определяются местной фауной переносчиков, прежде всего типом населения иксодид, их зараженностью риккетсиями, частотой контактов населения с переносчиками. Типы населения иксодид служат индикатором климата и ландшафта и одновременно, по-видимому, и условий существования возбудителя (Нецкий, 1973).

Под типом населения переносчика понимают характерный для природной зоны (подзоны, ландшафта, очага) набор видов анализируемой систематической группы, их количественное соотношение, обилие и их варибельность, характер совместного использования территории и хозяев. В типе населения переносчика интегрируется влияние ряда биотических, абиотических и антропогенных факторов, обуславливающих его существование в настоящее время и характеризующих пути его становления (Богданов, 1990).

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

Основным резервуаром и эпидемически значимыми переносчиками *R. sibirica* в Западной и Средней Сибири в современный период являются в порядке убывания значимости клещи *D. nuttalli*, *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus* (табл. 2.6).

Заражение населения происходит преимущественно при посещении местообитаний этих иксодид в природных станциях в период сезонной активности половозрелых фаз (для клещей рода *Dermacentor* – преимущественно с апреля по июнь, реже – в августе-сентябре, для *H. concinna* – с мая по июль).

Клещевые популяции иксодид рода *Dermacentor* (кроме *D. silvarum*) приурочены к открытым станциям степных и лесостепных ландшафтов, *H. concinna* и *D. silvarum* – преимущественно к кустарниковым станциям припойменных участков рек и распределены по территориям крайне неравномерно.

Характер помесячного распределения заболеваний по отдельным территориям определяется периодом сезонной активности соответствующих переносчиков. Так, для наиболее напряженных очагов КР с переносчиком *D. nuttalli* в Республике Алтай характерны, как и для большинства дермаценторных очагов, два пика заболеваний – весенний и осенний. На период с марта по июнь приходится 88,3 % случаев с максимумом в апреле и мае (по 38,1 %), на август-сентябрь – 5,3 %.

В Красноярском крае в связи с более поздней сезонной активностью клещей *D. nuttalli* максимум заболеваний приходится на май-июнь – 72,4 % (Вощакина и др., 1967). Аналогичные показатели сезонности отмечаются и на других очаговых

территориях с ведущим переносчиком – клещами *D. nuttalli* – в Иркутской и Читинской областях, Туве, Бурятии (Мирончук и др., 1970; Решетникова, 1992 и др.).

Таблица 2.6

**Инфицированность иксодовых клещей *R. sibirica*
в Сибири и на Дальнем Востоке России**

Административная территория	Исследованные иксодовые клещи		Индивидуальная инфицированность по методу В.Н. Беклемишева, 1963 (биопроба)
	вид	число	
Западная Сибирь			
Алтайский край	<i>D. nuttalli</i>	1730	0,97
	<i>D. marginatus</i>	1037	1,15
	<i>H. concinna</i>	563	0,72
	<i>D. silvarum</i>	479	0,26
	<i>D. reticulatus</i>	1661	0,06
	<i>I. persulcatus</i>	780	0
Новосибирская область	<i>D. silvarum</i>	76	2 штамма
	<i>D. marginatus</i>	50	0
	<i>D. reticulatus</i>	1601	0
	<i>I. persulcatus</i>	2751	0
Кемеровская область	<i>H. concinna</i>	405	0,26
	<i>I. persulcatus</i>	510	0
	<i>D. silvarum</i>	226	0
Омская область	<i>D. reticulatus</i>	1437	0,07(сероконверсия)
	<i>D. marginatus</i>	695	0,15(сероконверсия)
	<i>I. persulcatus</i>	522	0,21(сероконверсия)
Тюменская область	<i>D. marginatus</i>	44	2 (сероконверсия)
	<i>I. persulcatus</i>	16	0
Восточная Сибирь			
Красноярский край	<i>D. nuttalli</i>	902	2,75
Читинская область	<i>D. nuttalli</i>	1278	0,52
Бурятия	<i>D. nuttalli</i>	455	0,35
Дальний Восток			
Приморский край	<i>H. concinna</i>	350	0,66
	<i>D. silvarum</i>	984	0,20
Хабаровский край	<i>H. concinna</i>	392	0,65
Амурская область	<i>D. silvarum</i>	450	0,50
	<i>H. concinna</i>	200	1,39

Для очагов с переносчиками *D. marginatus* и *D. silvarum* характерна наибольшая заболеваемость в мае-июне с макси-

мумом во второй половине мая. Так, в Новосибирской области 72 % заболеваний приходится на май. В Кузбассе в период 1944–1964 гг., когда ведущим переносчиком являлись клещи *D. silvarum*, 42,4 % заболеваний отмечено в мае, 34,5 % – в июне и 10,2 % – сентябре-октябре. В связи с изменением состава переносчиков и возрастанием роли клещей *H. concinna* в Кемеровской области, наряду с резким снижением эпидемической активности очагов, отмечается и изменение сезонного распределения заболеваний, что проявляется в отсутствии осеннего подъема и более длительном эпидемическом сезоне (май – 19,4 %, июнь – 34,5 %, июль – 14,1 %, август – 8,6 % заболеваний).

Возрастная структура заболевших и их профессиональный состав зависят от характера хозяйственно-бытовой деятельности населения и удаленности мест заражения от населенных пунктов. В степных и лесостепных районах, где природные очаги находятся в непосредственной близости от населенных пунктов, среди заболевших преобладают дети, на остальных территориях чаще заражаются взрослые (Мирончук, 1967). Так, в районах Горного Алтая по данным 80-х годов дети в возрасте до 14 лет составляют 47,8 %, в Кузбассе – 46,8 %, в Красноярском крае – до 65 %.

Типизация природных очагов

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о разнообразии типов природных очагов клещевого риккетсиоза. Типизации очагов по ландшафтному признаку посвящен ряд работ (Кулагин, 1969; Сомов, 1969; Кереев, 1969; Ястребов, 1971; Тарасевич и др., 1977 и др.). На основании анализа структуры ареала *R. sibirica* предложен также принцип типизации по количеству видов иксодид, доминирующих в них (Ястребов, 1989).

Как показали проведенные нами исследования, основными ландшафтными типами природных очагов клещевого риккетсиоза на юге Сибири в настоящий период являются: равнинно-степной (переносчик – *D. marginatus*), предгорно-лесостепной с тремя географическими вариантами – Алтайский

лесостепной (переносчики – *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*), Салаирско-Кузнецкий лесостепной (переносчики – *D. silvarum* и *H. concinna*), Красноярский лесостепной (переносчик – *D. nuttalli*), горно-степной (*D. nuttalli*).

В степной зоне ведущим переносчиком возбудителя клещевого риккетсиоза остаются клещи *D. marginatus*, индивидуальная риккетсиофорность которых по данным биопроб составила 0,72 % (табл. 2.7). По результатам РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом в этой зоне показана инфицированность также клещей *D. reticulatus* (0,22 %).

Таблица 2.7

**Результаты изучения инфицированности *R. sibirica* иксодовых клещей
в Алтайском крае и Кемеровской области**

Ландшафтная зона, подзона	Вид иксодовых клещей	Исследования			
		биопроба		РНГА	
		кол-во экз.	индивид. инфициро- ванность (%)	кол-во экз.	индивид. инфициро- ванность (%)
Степь Алтайского края	<i>D. marginatus</i>	338	0,72	1365	0,80
	<i>D. reticulatus</i>	121	0	477	0,22
	<i>I. persulcatus</i>	-	-	219	0
Лесостепь Алтайского края и Северный Алтай	<i>D. nuttalli</i>	376	0,68	150	2,20
	<i>H. concinna</i>	563	0,63	249	0,46
	<i>D. silvarum</i>	375	0,29	107	0
	<i>D. reticulatus</i>	1305	0,08	818	0,26
	<i>I. persulcatus</i>	280	0	40	0
Центральный Алтай Западный Алтай	<i>D. nuttalli</i>	850	1,06	558	0,90
	<i>D. nuttalli</i>	730	0,68	-	-
	<i>D. marginatus</i>	60	0	-	-
	<i>D. silvarum</i>	104	0	-	-
	<i>I. persulcatus</i>	500	0	-	-
Юго-Восточный Алтай	<i>I. persulcatus</i>	500	0	-	-
	<i>D. nuttalli</i>	150	4,6	457	0,80
Всего по Алтайскому краю		5752	0,48	4440	0,51
Горная тайга Кузбасса Подтаежная зона Кузбасса Предгорная лесостепь Кузбасса	<i>I. persulcatus</i>	-	-	1000	0
	<i>I. persulcatus</i>	460	0	949	0
	<i>H. concinna</i>	298	0,37	72	0
	<i>D. silvarum</i>	226	0	60	0
	<i>I. persulcatus</i>	50	0	744	0
Всего по Кемеровской области		1034	0,10	2875	0

Примечание: -- не исследовано, 0 – отрицательные результаты.

В лесостепи Алтайского края ранее была установлена инфицированность *R. sibirica* клещей *D. marginatus*, *D. silvarum*, *H. concinna*, *D. reticulatus* (Кулагин и др., 1947; Шайман, 1966; Ястребов, 1969).

По результатам наших исследований инфицированность *D. marginatus* в целом по лесостепи и Северному Алтаю составляет 0,68 %, *H. concinna* – 0,63 %, *D. silvarum* – 0,29 %, *D. reticulatus* – 0,08 %. В подзоне южной лесостепи риккетсиофорность клещей *D. marginatus* составляет 1,25 % по данным биопроб, в РНГА выявлены положительные находки антигена также при исследовании клещей *H. concinna* (0,86 %) и *D. reticulatus* (0,24 %). В подзоне лесостепи по данным биопроб инфицированность *H. concinna* составляет 4,0 %, *D. marginatus* – 0,79 %, *D. reticulatus* – 0,58 %.

В районах Северного Алтая установлена инфицированность четырех видов иксодовых клещей: *D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum* (по данным биопроб 1,29 %; 0,66 % и 0,45 % соответственно), *D. reticulatus* (по данным РНГА 0,32 %).

В горно-степных очагах основными переносчиками возбудителя клещевого риккетсиоза остаются клещи *D. nuttalli*, их риккетсиофорность по данным биопроб соответствует 0,97 %. При этом инфицированность в зоне Юго-Восточного Алтая превышает 4,6 %, в Центральном Алтае составляет 1,06 %, в Западном Алтае – 0,68 %. В зоне Юго-Восточного Алтая (Усть-Улаганский район Республики Алтай) впервые установлена инфицированность *R. sibirica* клещей *D. silvarum* (7,9 % по данным иммуноферментного анализа).

В предгорной лесостепи Салаира (Кузбасс) инфицированность основного переносчика – клещей *H. concinna* по данным биопроб составила 0,37 %. В этой же ландшафтной зоне в Новосибирской области выделено два штамма *R. sibirica* из клещей *D. silvarum*. Риккетсиофорность клещей *D. nuttalli* в лесостепной зоне Красноярского края по данным биопроб составила 2,75 %.

Как показал В.В. Кучерук (1972), тип очага – это совокупность природных очагов, распространенных в сходных ландшафтах с аналогичными паразитарными системами из близких

в систематическом отношении основных переносчиков, а вид – совокупность очагов, относящихся к одному типу, но отличающихся между собой видами основных переносчиков.

Поскольку кроме основного переносчика в очагах имеются дополнительные, а ряд типов (видов) очагов имеет несколько основных переносчиков, типы (виды) очагов можно выделять по типам их населения. Такой типологический подход классификации применим в пределах всего ареала соответствующего возбудителя (Богданов И.И., Бусыгин Ф.Ф., 1991).

Мы предлагаем именовать тип очага клещевого риккетсиоза по принадлежности основных переносчиков к определенному роду (родам) иксодид, а вид очага – по принадлежности к тому или иному виду (видам). Такой типологический принцип классификации применим в пределах всего ареала возбудителя клещевого риккетсиоза.

Анализ данных по распространению очагов КР и ареала основных видов клещей-переносчиков позволил выделить шесть основных типов природных очагов: дермаценторные степные и лесостепные, гемафизалисные лесостепные, гиаломмные полупустынные и пустынные, дермаценторно-гемафизалисные, дермаценторно-рипицефалисные полупустынные, гиаломно-рипицефалисные пустынные и долинные (табл. 2.8).

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

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

Таблица 2.8

Основные типы и виды природных очагов клещевого риккетсиоза

Тип очага	Вид очага	Переносчики (основные подчеркнуты)	Распространение	Уровень эпидемического проявления
I. Дермацентро- ный степной и лес- состепной	Нутталливый гор- но-степной и лесос- тепной	<i>D. nuttalli</i> <i>D. sibiricum</i> <i>H. consinna</i>	Высокогорные степи Алтая и Тувы, степи и лесостепи Красноярского края, Забайкалья, Монголии, Китая	Стабильно высокий
	Маргинатусный степной	<i>D. marginatus</i> <i>D. reticulatus</i>	Степи юга Западной Сибири, севера Казахстана, участки степей Европы	В Западной Сибири и Ка- захстане нестабильный, временами высокий
	Сильварумный лес- состепной	<i>D. sibiricum</i> <i>H. consinna</i> <i>D. reticulatus</i> <i>I. persulcatus</i>	Юг Дальнего Востока, отдельные тер- ритории Западной и Восточной Сибири	На Дальнем Востоке ста- бильно высокий, в Сибири низкий
II. Гемафизалис- ный лесостепной	Нивусеный степной и полупустынный	<i>D. niveus</i> <i>Hyalomma</i> sp.	Туркмения, возможно распространены более широко	Заболееваемость не рети- стрируется
	Концинно- япониковый	<i>H. consinna</i> <i>H. japonica douglas</i> <i>D. sibiricum</i> <i>I. persulcatus</i>	Юг Приморского края, возможно Ко- рея, Манчжурия	Стабильно невысокий
III. Дермацентро- но-гемафизалис- ный лесостепной	Концинно- сильварумный	<i>H. consinna</i> <i>D. sibiricum</i> <i>H. japonica</i> <i>I. persulcatus</i> <i>D. reticulatus</i>	Приморский и Хабаровский края, юг Амурской области, предгорья Алтая, Салаира, Кузнецкого Алатау	На Дальнем Востоке ста- бильно высокий, в Запад- ной Сибири стабильно низкий

Окончание табл. 2.8

Тип очага	Вид очага	Переносчики (основные подчеркнуты)	Распространение	Уровень эпидемического проявления
	Маргиналусно-концинно-силварумно-риптикулятусный предгорно-лесостепной	<u>D. silvarum</u> <u>D. marginatus</u> <u>D. reticulatus</u> <u>I. persulcatus</u>	Лесостепные предгорья северного и северо-восточного Алтая и юго-западного Салаира	Стабильно высокий
	Маргиналусно-пунктатный предгорно- и низкорно-степной	<u>D. marginatus</u> <u>H. ripicata</u> <u>Rhipicerphalus sp.</u>	Предгорные и низкорногорные районы юга Казахстана и севера Киргизии	Стабильно низкий, на ряде территорий заболеваемость не регистрируется
IV. Гиаломмный полупустынный и пустынный	Виды пока не выделены	<u>Hyalommasp.</u>	Казахстан, Туркмения, Таджикистан, Азербайджан	Крайне низкий
V. Гиаломмно-рипифефалисный полупустынный и долинный		<u>Hyalommasp.</u> <u>Rhipicerphalussp.</u>	Казахстан, Туркмения	Заболеваемость не регистрируется
VI. Дермацеторно-рипифефалисный полупустынный	Маргиналусно-сангвинеусный	<u>D. marginatus</u> <u>R. sanguineus</u>	Армения	Заболеваемость не регистрируется
	Нивеусно-тураниковый	<u>D. niveus</u> <u>R. turanicus</u>	Туркмения	

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

Сильварумные лесостепные очаги менее эпидемически активны, чем нутгалливые и маргинатусные, расположены в восточной части ареала *R. sibirica* (юг Дальнего Востока, отдельные территории юга Сибири). Сильварумные очаги в настоящее время встречаются редко.

Проведенный анализ свидетельствует также о вероятности существования еще одного вида очагов I типа – нивеусных степных и полупустынных (учитывая значительную близость *D. marginatus* и *D. niveus*), однако фактические данные об инфицированности риккетсиями группы КПЛ клещей *D. niveus* (*D. daghestanicus*) крайне ограничены (Бердыев, 1980).

Имеются данные о выявлении *R. sibirica* в клещах *D. reticulatus*, однако их зараженность установлена на территориях, где ведущее значение имеют другие переносчики, прежде всего *D. marginatus*. Лишь в Тульской области установлена инфицированность только *D. reticulatus*, эпидемический очаг не проявлялся (Коршунова и др., 1966), штаммы не верифицированы.

II тип – гемафизалисные лесостепные очаги имеют распространение в виде отдельных «пятен» по периферии очагов I типа, не образуя сплошного ареала. Чисто гемафизалисные очаги встречаются только на юге Приморского края (*H. concinna*-*H. japonica douglasi*) – (Сомов, 1969). Очаги гемафизалисного типа характеризуются невысокой эпидемической активностью.

III тип – дермаценторно-гемафизаличные лесостепные очаги представлены тремя видами. Первый вид – концинно-сильварумные очаги распространены в лесокустарниковых и

лесостепных ландшафтных комплексах на Дальнем Востоке (Сомов, 1969), отдельных территориях юга Западной Сибири (Кузбасс, предгорья Салаира). В связи с различной сезонной активностью переносчиков очаги отличаются большим, по сравнению с дермаценторными, периодом эпидемической активности. На Дальнем Востоке уровень эпидемического проявления очагов стабильно высокий, в Западной Сибири – стабильно низкий.

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

Третий вид – маргинатусно-пунктатные предгорно- и низкогорно-степные очаги выявлены в Киргизии и на юге Казахстана (Квитницкая, 1950; Кронтовская, Савицкая, 1946; Архангельский, 1956 и др.). Уровень эпидемического проявления очагов стабильно низкий, на ряде территорий заболеваемость не регистрируется.

IV тип – гиаломмные полупустынные и пустынные очаги представлены в различных соотношениях видов этого рода (*H. asiaticum*, *H. detritum*, *H. anatolicum*, *H. dromedarii*, *H. marginatum*), в связи с чем выделить отдельные виды очагов затруднительно. Гиаломмные очаги распространены в полупустынных, пустынных и низкогорных ландшафтах Казахстана (Прибалхашье), Туркмении (Прикопетдагские районы), Таджикистана, Азербайджана (Тарасевич и др., 1977; Бердыев, 1980 и др.). Эпидемическая активность очагов крайне низкая. V тип – гиаломмно-рипицефалисные пустынные и долинные очаги встречаются в южном Казахстане (*H. Anatolicum* – *R. schulzei* – *R. pumilio*) и в Туркмении (*H. Asiaticum* – *H. anatolicum* – *H. Detritum* – *H. Dromedarii* – *H. Marginatum* – *R. turanicus*), VI тип – дермаценторно-рипицефалисные полупустынные очаги выявлены в Армении (*D. Marginatus* – *R. sanguineus*) и Туркме-

нии (*D. Niveus* – *R. turanicus*) – (Коцинян, 1959; Пчелкина и др., 1968 и др.). Очаги V и VI типов существенного эпидемиологического значения не имеют.

Имеются данные об инфицированности *R. sibirica* клещей рода *Ixodes*, в частности *I. persulcatus*, в Новосибирской области и Алтайском крае (Шайман, 1961; 1966). 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. В последние годы появились данные о выделении в Швейцарии из клещей *Ixodes ricinus* близкого к *R. sibirica* возбудителя – *R. helvetica* (Aeschlimann et al., 1979; Burgdorfer et al., 1979; Peter et al., 1985).

Проведенная типизация очагов клещевого риккетсиоза в пределах всего известного в настоящее время ареала *R. sibirica* углубляет представления о пространственной и функциональной структуре очагов и может быть использована для разработки эпидемиологических прогнозов и дифференцированных предупредительных мероприятий в очагах. Вместе с тем полученные нами данные о выявлении в пределах нозоареала клещевого риккетсиоза штаммов риккетсий группы КПЛ, существенно отличающихся от *R. sibirica*, требует ревизии представлений об ареалах этих возбудителей в Евразии. Необходима обязательная молекулярно-биологическая идентификация штаммов риккетсий, выделенных за пределами известного нозоареала клещевого риккетсиоза. Молекулярно-биологические данные о распространении риккетсий в России получены только в последние годы, что позволило уточнить данные ранее проведенной типизации очагов.

Районирование территорий РФ по распространению патогенных для человека риккетсий группы КПЛ, связанных преимущественно с клещами подсемейств *Rhipicephalinae* (рода *Rhipicephalus* и *Dermacentor*) и *Haemaphysalinae* в Российской Федерации

С применением комплекса молекулярно-биологических методов (ПЦР-секвенирование) осуществлена идентификация 31 штамма риккетсий группы КПЛ, выделенных в очагах КР от больных этой инфекцией и из клещей шести видов (*D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. reticulatus*, *H. concinna* и *I. persulcatus*) в лесостепной зоне РФ от Курганской области до Приморского края в период с 1954 по 2001 год (Shpyunov et al., 2006).

Осуществлен молекулярно-биологический скрининг представителей рода *Rickettsia* в 812 экземплярах имаго иксодовых клещей четырех родов (*Dermacentor*, *Ixodes*, *Haemaphysalis* и *Hyalomma*), собранных с растительности на 11 административных территориях России от Ставропольского до Приморского края, весной, в период с 2000 по 2004 гг.

Генотипирование штаммов риккетсий группы КПЛ, выделенных в очагах клещевого риккетсиоза

Результаты генотипирования показали, что 25 (81 %) из 31 изученного штамма риккетсий группы КПЛ представлены видом *R. sibirica* subsp. *sibirica*. Штаммы «Приморье 43/81» и «Приморье 32/84», изолированные от клещей *D. silvarum* из Приморского края в 1981 и 1984 гг., были идентифицированы как *R. sibirica* subsp. VJ-90. Штамм «Карпунино 19/69», выделенный из клещей *D. marginatus* в Курганской области, показал 100 % гомологии с *R. slovacica*. Три штамма риккетсий, выделенные из клещей *H. concinna* в Алтайском и Приморском краях, были генотипированы как *R. heilongjiangensis*.

По результатам генотипирования *R. sibirica* subsp. *sibirica* была доминирующим видом риккетсий среди изученных в этой работе штаммов. Штаммы *R. sibirica* subsp. *sibirica* были выделены от пациентов с КР в Алтайском крае; из клещей *D. marginatus* – в Курганской области и Алтайском крае; из

клещей *D. reticulatus* – в Тюменской, Новосибирской областях и Алтайском крае; из клещей *D. silvarum* и *I. persulcatus* – в Новосибирской области и Алтайском крае; из клещей *D. nuttalli* – в Алтайском, Красноярском краях и Бурятии; из клещей *H. concinna* – в Алтайском и Приморском краях. На всех территориях, где были выделены штаммы *R. sibirica* subsp. *sibirica*, регистрируется заболеваемость КР.

*Генотипирование патогенных риккетсий
в иксодовых клещах*

ДНК *R. sibirica sensu stricto* была выявлена у четырех из 33 (12,1 %) экземпляров клещей *D. nuttalli*, собранных на территории Красноярского края (сбор *D. nuttalli*, исследованных молекулярно-биологическими методами, был осуществлен только на этой административной территории) в очагах клещевого риккетсиоза (Шпынов и др., 2006, Rydkina et al., 1999).

Ранее ДНК *R. sibirica* subsp. *sibirica* была идентифицирована в клещах этого вида, собранных в Республике Алтай. «*R. heilongjiangensis*» была выявлена у 7 из 91 (7,7 %) экземпляров клещей *H. concinna*, собранных на территориях Алтайского (4/20/20 %), Красноярского (2/56/3,57 %) и Приморского (2/15/13,3 %) краев, а также в одном из 33 экземпляров клещей *D. nuttalli*, собранных на территории Красноярского края (Шпынов и др., 2003, 2005).

В результате проведенных исследований ДНК *R. slovacae* выявлена в двух пробах клещей *D. marginatus*, собранных в европейской части РФ на территориях Ставропольского края и Воронежской области (Shpyunov et al., 2001).

При исследовании 122 экземпляров клещей *I. persulcatus*, собранных на территории Омской области, в одной (0,82 %) пробе была генотипирована риккетсия, имеющая 99,7 % соответствия по гену *gltA* с *R. helvetica* (Шпынов и др., 2005).

Геновариант *R. aeschlimannii* был выявлен при скрининге риккетсиальной ДНК в имаго клещей *H. marginatum marginatum*, собранных в полупустынной ландшафтной зоне Ставропольского края в 2004 году (Шпынов и др., 2006).

Применение предложенного Рудаковым Н.В. и Богдановым И.И. (1994) подхода при анализе полученных в последние

годы новых молекулярно-биологических данных позволило осуществить районирование территорий РФ по распространению патогенных для человека риккетсий группы КПЛ в зависимости от типа населения основных хозяев – иксодовых клещей (Шпынов, Рудаков, 2008).

В результате проведенного анализа на территории России выделено два основных географических региона по распространению иксодовых клещей – хозяев патогенных риккетсий группы КПЛ (рис. 2.4):

1) Восточно-Европейский с циркуляцией возбудителя АПЛ (Тарасевич, 2002; Tarasevich et al., 1991) и *R. slovaca* (Shryunov et al., 2001) – дермаценторно-рипицефалисный;

2) Азиатский с циркуляцией *R. sibirica* subsp. *sibirica* (Шпынов и др., 2005; Shryunov et al., 2006), *R. slovaca* (Shryunov et al., 2001) и «*R. heilongjiangensis*» (Шпынов и др., 2003) – дермаценторно-гемафизалисный, в котором можно выделить четыре области.

Первая – дермаценторная (маргинатусно-ретикулятусная) с циркуляцией *R. sibirica* и *R. slovaca*. Простирается от Зауралья (Курганская и Тюменская области), где регистрируется спорадическая заболеваемость КР, через Омскую и Томскую области, с отсутствием регистрации этой инфекцией, и до восточной части Новосибирской области, где в последнее время наблюдается рост заболеваемости клещевым риккетсиозом.

Вторая – дермаценторно-гемафизалисная сибирская (сибирское пятно ареала *H. concinna*) с циркуляцией *R. Sibirica* subsp. *sibirica* и «*R. heilongjiangensis*». Эта область имеет распространение на территориях Алтайского края, Республики Алтай, где иксодофауна представлена клещами рода *Dermacentor* максимумом разнообразия (*D. marginatus*, *D. reticulatus*, *D. nuttalli*, *D. silvarum*) и *H. concinna* в предгорьях Алтая. Эти территории Западной Сибири характеризуются самыми высокими показателями заболеваемости КР: Республика Алтай – 54,2–90,9 и Алтайский край – 24,3–65,3 на 100 тыс. населения. Территории Восточной Сибири характеризуются наличием только двух представителей рода *Dermacentor* (*D. nuttalli* и *D. silvarum*) и *H. concinna*. Показатели заболеваемости КР на 100 тыс. населения в Республиках Хакасия, Тыва и Красноярском крае регистрируются от 21,0 до 55,0;

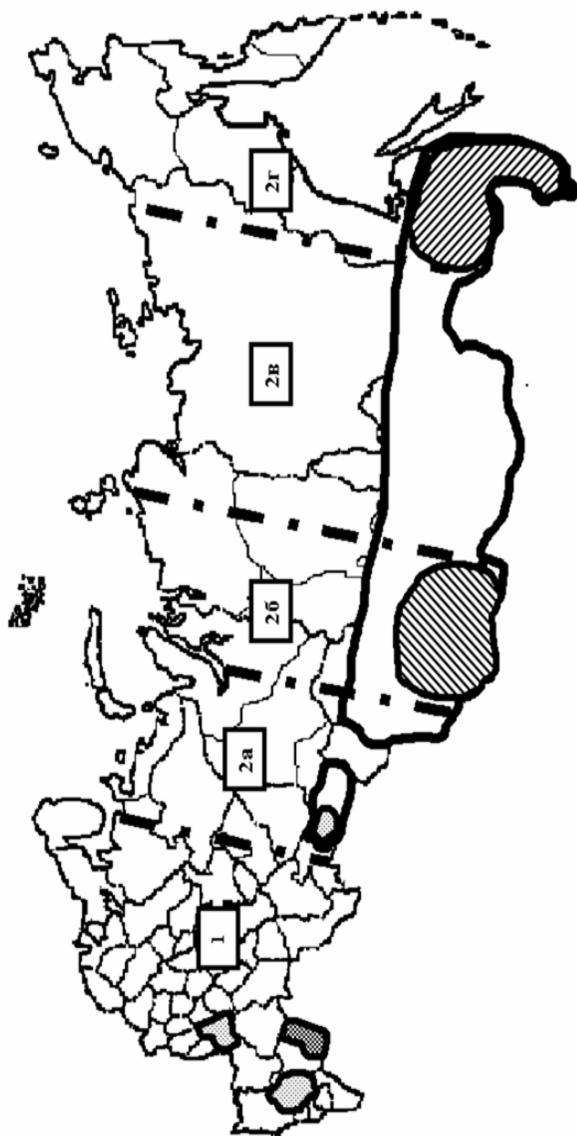


Рис. 2.4. Географические регионы по распространению иксодовых клещей – хозяев патогенных риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки:

- 1 – Восточно-Европейский (дермаценторно-гемафизалисный), 2 – Азиатский (дермаценторно-гемафизалисный),
 2а – дермаценторная (маргинагусно-ретиккулятусная) область, 2б – дермаценторно-гемафизалисная сибирская область
 (сибирское пятно ареала *H. concinna*), 2в – дермаценторная (нуталлиново-сильварумная) область,
 2г – дермаценторно-гемафизалисная дальневосточная область (пятно ареала *H. concinna* на Дальнем Востоке)

Третья – дермаценторная (нутталлиево-ильварумная) с циркуляцией *R. sibirica* subsp. *sibirica* и, возможно, «*R. heilongjiangensis*». Эта область имеет распространение на территориях Иркутской и Читинской областей, Республики Бурятия, Агинского бурятского и Усть-Ордынского бурятского автономных округов. Показатель заболеваемости на различных территориях варьирует от 10 до 55,0 (Усть-Ордынский бурятский АО). Ильварумные лесостепные очаги менее эпидемически активны, чем нутталлиевые, и расположены в восточной части ареала *R. sibirica* subsp. *sibirica* (юг Дальнего Востока, отдельные территории юга Западной и Восточной Сибири);

Четвертая – дермаценторно-гемафизалисная дальневосточная (пятно ареала *H. concinna* на Дальнем Востоке) с циркуляцией *R. sibirica* subsp. *sibirica* и «*R. heilongjiangensis*». Эта территория представлена Амурской областью, Хабаровским и Приморским краями, где клещи рода *Dermacentor* представлены одним видом – *D. silvarum*, который, как и *H. Concinna*, является вектором «классического» патогена *R. sibirica* и «нового» патогена – «*R. heilongjiangensis*». Эти территории характеризуются низким уровнем заболеваемости КР.

В Восточно-Европейском регионе, в Астраханской области, регистрируется заболеваемость астраханской пятнистой лихорадкой с наибольшими показателями заболеваемости 23,8 на 100 тыс. населения (Тарасевич И.В., 2002). К настоящему времени ни одного случая синдрома TIBOLA вызываемого *R. slovaca* на территории Российской Федерации не зарегистрировано.

В Азиатском регионе (дермаценторно-гемафизализные очаги) регистрируют заболеваемость только КР, в Алтайском крае ДНК *R. sibirica* subsp. *Sibirica* была выявлена у пациентов, что позволило осуществить молекулярно-биологическую верификацию этого заболевания (Шпынов и др, 2006). В то же время здесь имеют распространение «новые» патогены: *R. slovaca* в западной части региона (Курганская область) (Shpyunov et al., 2006) и «*R. heilongjiangensis*» в восточной части региона (Алтайский, Красноярский и Приморский края) (Шпынов и др., 2005; Shpyunov et al., 2006).

В Хабаровском крае ДНК «*R. heilongjiangensis*» генотипирована у пациентов (Mediannikov et al., 2004). В Азиатском регионе наиболее высокой эпидемической активностью (показатели заболеваемости в ряде районов превышают 50–200 на сто тыс. населения) и стойкостью характеризуются нутталлиевые горно-степные и лесостепные очаги КР в Республике Алтай, Алтайском и Красноярском (лесостепные котловины) краях, Туве, Пред- и Забайкалье (Рудаков, Богданов, 1994).

Эволюционные аспекты взаимосвязи иксодовых клещей и риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки

В последние годы существенно изменились представления о географическом распространении, таксономии и экологии риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки. Возростанию интереса к этой группе риккетсиозов способствовал резкий рост заболеваемости ими в большинстве регионов (Burgdorfer et al., 1975; Hattwick et al., 1976; Mansueto et al., 1986; Рудаков и др., 1988, 1994 и др.). Риккетсии группы КПЛ обладают низким уровнем межвидовой генетической дифференциации, отражающим недавно произошедшую дифференциацию (Fuerst, Poetter, 1991).

Несмотря на это, отмечаются не только межвидовые, но и существенные внутривидовые отличия штаммов по вирулентности, что наиболее убедительно продемонстрировано на примере *R. rickettsii* (Price, 1953). Получены данные, свидетельствующие об отличиях патогенных и антигенных свойств и у другого представителя данной группы – *R. sibirica* (Tarasevich et al., 1976; Макарова, 1978; Рудаков и др., 1988, 1991; Решетникова, Макарова, 1989).

В современной таксономии возбудителей природно-очаговых инфекций, наряду с собственными признаками микроорганизмов (морфологическими, молекулярно-биологическими и др.), важную роль имеют экологические критерии (Сафьянова, Мещерякова, 1991). Указанное связано с возникающим в результате сопряженной эволюции сочленов паразитарных систем

соответствием между биологическими признаками возбудителя и его экологическими характеристиками.

Изучение эволюции природно-очаговых инфекций углубляет представления о таксономии возбудителей и закономерностях формирования их нозоареалов. Анализ сопряженной с переносчиками эволюции риккетсий группы КПЛ проведен нами на примере близкородственных *R. sibirica* и *R. rickettsii*.

Взаимоотношения между иксодовыми клещами и риккетсиями свидетельствуют о древних связях между ними (Балашов, 1971; Ржегачек, Дайтер, 1989 и др.), при этом эволюция риккетсий неразрывно связана с эволюцией переносчиков и других сочленов паразитарной системы. Эволюция иксодориккетсиозов является в этом плане отражением общих популяционно-биологических закономерностей, свойственных облигатно-трансмиссивным инфекциям (Кучерук, 1982; Коренберг, 1991 и др.). Риккетсии – первоначально, вероятно, симбионты членистоногих, с переходом клещей к паразитическому образу жизни и питанию кровью позвоночных адаптировались к организму теплокровных (Philip, 1961; Балашов, Дайтер, 1973; Marchette, Stiller, 1982 и др.).

По сравнению с другими представителями рода *Rickettsia* представители группы КПЛ наиболее зависимы от переносчиков, что подтверждают данные экспериментального изучения в системе «переносчик – риккетсии» (Крючечников, 1969; Балашов, Дайтер, 1973 и др.). При этом связи отдельных видов риккетсий с членистоногими достаточно специфичны. Это находит свое отражение и в температурном оптимуме для культивирования: если для *Coxiella burnetii*, перешедшего в процессе эволюции на теплокровных животных и двучленную паразитарную систему, наиболее приемлема инкубация при 37 °С, а для риккетсий группы сыпного тифа и ориенций цуцугамуши – при 35 °С, то для риккетсий группы КПЛ – при 32–34 °С (Здродовский, Голиневич, 1972; Weiss, Moulder, 1984 и др.).

В историческом плане фактором, способствующим дивергенции американских и евроазиатских иксодориккетсиозов группы КПЛ, является географическое разобщение ареалов их переносчиков и, соответственно, их нозоареалов, произошедшее в относительно близкие геологические эпохи.

Общепринятым фактом является связь нозоареалов клещевого риккетсиоза и пятнистой лихорадки Скалистых гор прежде всего с клещами рода *Dermacentor*. Проведенный нами анализ данных по инфицированности риккетсиями в очагах показал, что возбудитель КР связан преимущественно с клещами подрода *Serdjukovia*, а ПЛСГ – подрода *Dermacentor (s. str.)*. Подроды эти более родственны друг другу и подроду *Asiacentor*, нежели двум другим подродам – *Indocentor* и *Amblyocentor* (Колонин, 1984; Филиппова, Панова, 1984).

Представляется в связи с этим необходимым напомнить о характере распространения современных *Dermacentor (s.l.)* и высказать соображения об истории формирования их ареалов. Согласно Б.Н. Померанцеву (1948) и Г.В. Колонину (1984), наиболее вероятен очаг возникновения рода *Dermacentor* в Центральной Азии, в районе Ангарского щита, в конце олигоцена – начале миоцена – времени возникновения «гиппарионовой фауны», характеризовавшейся разнообразием и большим количеством крупных и мелких копытных, при паразитировании на которых складывались особенности биологии, экологии и морфологии клещей этого рода. Наиболее вероятным является раннее отделение от общего предка подродов *Amblyocentor*, *Indocentor*, поскольку ареалы их не перекрываются и неизвестны переходные формы между ними и остальными подродами.

В миоценовую эпоху происходило расселение представителей подрода *Dermacentor* вместе с их хозяевами-копытными по Голарктической области, в том числе и в ее североамериканскую часть, так как в это время существовал Берингийский «мост», на его территории преобладал умеренно теплый климат, а растительность была представлена мелко- и широколиственными лесами (Бискэ, Баранова, 1976).

Разрыв Берингийского «моста» в позднем миоцене и развитие таежной, а позднее и тундровой растительности при его восстановлении в плиоцене – плейстоцене (Бискэ, Баранова, 1976; Хоффман, 1976) привели к изоляции американских *Dermacentor*, после чего видообразование там в пределах подрода *Dermacentor (s.str.)* шло автономно и привело в итоге к большей, чем в Евразии, морфологической, экологической

и биологической дифференцировке американских видов (Колонин, 1984).

В Евразии наступление ледников в Плейстоцене привело к разрыву ареала рода и сохранению клещей в тех местах, где ледника не было: в Средиземноморском регионе и степях Центральной Азии. В первом случае это представитель подрода *Dermacentor* (*s.str.*) – *D. reticulatus* (известна находка этих клещей на ископаемом волосатом носороге (Schille, 1917), во втором – *D. nuttalli* или его ближайший предок. В послеледниковое время видообразовательный процесс здесь привел к возникновению группы морфологически и экологически близких видов подрода *Serdjukovia* (*D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. niveus*), которые распространялись на восток (*D. silvarum*) и на запад (*D. marginatus*, *D. niveus*) (Богданов, 1990). О молодости подрода *Serdjukovia* говорит слабая видовая дифференцировка входящих в него видов (Богданов, Алифанов, 1971; Филиппова, Панова, 1984). Подрод *Asiacentor* по ряду признаков ближе к *Serdjukovia*, нежели к *Dermacentor* (*s. str.*) (Филиппова, Панова, 1984). В настоящее время в Евразии представители этих трех подродов на значительных территориях обитают совместно (*Dermacentori Serdjukovia* – на территории Южной Европы, юга Западной Сибири, севера Казахстана, *Serdjukovia* и *Asiacentor* – в горах Средней Азии).

Из четырех наиболее распространенных в Евразии видов клещей рода *Dermacentor* тесные связи с *R. sibirica* характерны для представителей подрода *Serdjukovia* (*D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*), связи с *D. reticulatus* менее устойчивы и непостоянны, равно как и их инфицированность этим возбудителем (Тарасевич и др., 1977; Рудаков и др., 1989 и др.). Следовательно, *R. sibirica* эволюционно связана с *D. nuttalli* (или его предковой формой) и в процессе видовой дифференцировки адаптировалась и к производным от него формам – клещам *D. marginatus*, *D. silvarum*. Отметим, что и *R. slovacica*, ранее рассматриваемая некоторыми авторами (Makarova et al., 1978) как серовар *R. sibirica*, экологически связана в Европе преимущественно с клещами *D. marginatus*, а не с *D. reticulatus* (Rehacek, Tarasevich, 1988). Учитывая распространение *D. marginatus* из Азии в Европу в послеледниковый период,

становятся понятными эволюционные связи *R. sibirica* и *R. slovacica*.

Таким образом, ареал иксодориккетсиозов группы КПЛ в Евразии и Америке происходит из общего корня, дифференцируясь в процесс сопряженной с переносчиками эволюции на отдельные виды. При этом, если *R. sibirica* эволюционно и экологически связана с клещами подрода *Serdjukovia*, то *R. rickettsii* – с клещами подрода *Dermacentor* (*s.str.*). В Евразии, где преобладают более молодые и менее дифференцированные между собой клещи подрода *Serdjukovia*, на большей части очаговых территорий до последнего времени установлена циркуляция только *R. sibirica*. Слабой морфологической и биологической дифференциации клещей палеарктического подрода соответствует генетическая консервативность *R. sibirica*. Анализ сопряженной с переносчиками эволюции риккетсий группы КПЛ на примере близкородственных *R. rickettsii* и *R. sibirica* свидетельствует лишь о начальном этапе дивергенции *R. sibirica*. Это в значительной степени объясняет данные о высокой консервативности генома *R. sibirica* (Балаева и др., 1993, 1994), полученные нами в результате изучения большого набора штаммов *R. sibirica*, выделенных в различные периоды (40–80-е годы) в различных частях нозоареала (Западная и Восточная Сибирь, Дальний Восток) из разных источников (клещи *D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *H. concinna*, кровь больных людей). С учетом указанных свойств возбудителя особый интерес представляет вопрос об экологической устойчивости очагов клещевого риккетсиоза к меняющимся условиям антропоического воздействия.

Эпидемическая активность очагов клещевого риккетсиоза на территориях различной степени хозяйственного освоения

Очаги клещевого риккетсиоза в современный период существуют на территориях, отличающихся степенью хозяйственного освоения – от малоосвоенных горно-степных ландшафтов до районов интенсивного сельскохозяйственного

освоения степной зоны, что подтверждается как изоляцией в различные периоды штаммов из переносчиков, так и многолетними данными регистрации заболеваемости. Однако характер распространения и эпидемического проявления очагов на территориях, подвергнутых хозяйственному освоению, может существенно изменяться – от слабо трансформированных эпидемически активных очагов до резко трансформированных очагов с пониженной или утраченной эпидемической активностью.

Ведущим звеном, определяющим особенности и глубину изменений очагов, являются иксодовые клещи – основной резервуар и переносчики возбудителя клещевого риккетсиоза. Наиболее мощными антропоическими факторами, влияющими на численность переносчиков и структуру очагов, особенно в степной и лесостепной зонах, являются распашка и другие формы сельскохозяйственного освоения (культурные сенокосы, пастбища, лесопосадки и др.), способствующие коренному преобразованию ландшафтов и формированию агроценозов. Так, в степной зоне Алтайского края степень сельскохозяйственного освоения составляет около 90 %, а распашка земель за последние 30 лет возросла с 41,5 до 79 % в основном за счет сокращения площадей пастбищ и сенокосов.

Ранее преобладавшее выпасное животноводство способствовало поддержанию численности иксодовых клещей, в том числе в непосредственной близости к населенным пунктам. В последние десятилетия в условиях преобладания интенсивных безвыпасных технологий большая часть животных изолируется в животноводческих комплексах и фермах и перестает быть прокормителями имаго иксодид. Немаловажное значение в снижении численности переносчиков и их контактов с животными имеют акарицидные обработки домашнего скота.

В результате территориального анализа распространения очагов с использованием ряда показателей, характеризующих степень антропоического воздействия на ландшафты, осуществлена прогностически значимая дифференциация очаговых территорий по степени антропоических изменений.

Наиболее глубокие изменения отмечены в урбано- и агроценозах лесостепной зоны Салаира в Новосибирской и Кемеровской областях (рис. 2.5).

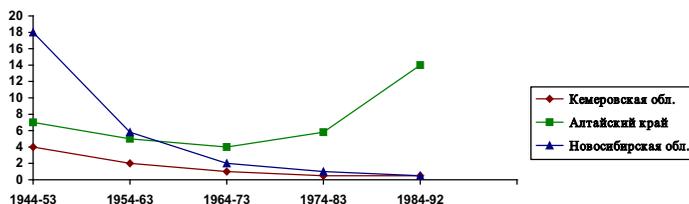


Рис. 2.5. Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом на 100 тыс. населения в Новосибирской, Кемеровской областях и Алтайском крае

Клещевой риккетсиоз в Кемеровской области регистрируют с 1944 года. Всего за 49 лет в Кузбассе учтен 2491 случай этой инфекции, что составляет 1,9 на 100 тысяч населения. Анализ заболеваемости клещевым риккетсиозом в Кузбассе выявил существенные изменения распространения и эпидемического проявления очагов этой инфекции за последние десятилетия.

Если в 1944–1953 гг. среднееголетние показатели заболеваемости на 100 тысяч населения составляли 5,2, в последующие десять лет – 2,2, в 1964–1973 гг. – 0,4, то в 1974–1983 гг. – только 0,1, а в последующие годы регистрируются лишь единичные случаи заболеваний. В Кемеровской области, занимавшей одно из ведущих мест в стране по заболеваемости клещевым риккетсиозом (после Алтайского и Красноярского краев), эта инфекция зарегистрирована в 11 из 17 административных районов.

Однако с начала 70-х годов случаи заболевания выявляют только в трех районах – Новокузнецком, Беловском и Прокопьевском. По данным 1955–1989 гг. наиболее высокие среднееголетние показатели заболеваемости на 100 тысяч населения отмечены в Ленинск-Кузнецком (8,8), Новокузнецком (7,0) и Крапивинском (6,8) районах.

По данным исследований 40-х годов сезонность заболеваний клещевым риккетсиозом в Кузбассе определялась особенностями биологической активности переносчика – клещей *D. silvarum* (Плещитый, 1947; Мастеница, 1949). В результате

проведенных нами в 80-е годы исследований в Кузбассе выявлена, наряду с изменениями эпидемической активности очагов и территориального распространения этой инфекции, и смена ведущего переносчика (Рудаков и др., 1988, 1989). На территории Беловского района выявлена инфицированность *R. sibirica* клещей *H. concinna*, ранее не известных в качестве переносчика в Кузбассе. В то же время в результате многолетних наблюдений не установлено зараженности возбудителем клещевого риккетсиоза клещей *I. persulcatus* (наиболее распространенный здесь вид иксодид) и *D. silvarum* (ранее основной переносчик *R. sibirica*).

С целью уточнения этого вопроса был проведен более детальный анализ помесячного распределения заболеваний клещевым риккетсиозом за 1944–1964 гг. (период наибольшей эпидемической активности очагов) и 1965–1989 гг. (период низкой эпидемической проявляемости), поскольку для различных видов переносчиков характерны свои закономерности сезонной биологической активности. При сравнительном анализе заболеваемости за два указанных периода выявлены существенные различия, подтверждающие данные о смене ведущих переносчиков. В 1944–1964 гг. пик заболеваемости приходится на май (42,2 %) с некоторым уменьшением в июне (34,2 %), отмечается осенний подъем числа заболеваний в сентябре-октябре (10,2 %). В 1965–1989 гг. на май приходится только 19,4 %, на июнь – 34,5 %; эпидемическая активность очагов сохраняется в июле (14,4 %) и даже в августе (8,6 %), осенний подъем заболеваний отсутствует.

Таким образом, в настоящее время на территории Кузбасса эпидемическая активность природных очагов клещевого риккетсиоза может быть связана преимущественно с *H. concinna*, что объясняет в определенной мере изменения помесячного и территориального распределения заболеваний. В связи с интенсивным хозяйственным освоением, акарицидными обработками и рядом других факторов, приведших к снижению численности и распространению эпидемически значимого переносчика – клещей *D. silvarum* с частичной заменой на менее значимый – *H. concinna*, заболеваемость населения в Кемеровской области за четыре десятилетия снизилась в сорок

раз, изменились сезонность и территориальное распространение заболеваний.

Близкие изменения эпидемической активности очагов отмечены и в Новосибирской области. Тогучинский район до последнего времени являлся единственным в Новосибирской области, где отмечали начиная с 1944 г. случаи заболеваний людей клещевым риккетсиозом (Платонов, 1948; Беллендир, 1957; Беллендир и др., 1957). Комплексное изучение очагов проведено в 1954–1960 гг. (Воцакина и др., 1955; Шайман, 1957; Шайман, Воцакина, 1961 и др.). Случаи клещевого риккетсиоза выявлены преимущественно в северо-восточной части района, представляющей лесостепь с осиново-березовыми колками. Тогучинский район с востока граничит с Кемеровской областью и представляет собой северо-западную оконечность Салаирского кряжа.

Анализ официальной регистрации заболеваемости клещевым риккетсиозом в Тогучинском районе за 1945–1989 гг. выявил существенные изменения эпидемической активности очагов, аналогичные отмеченным в Кемеровской области. Среднегодовые показатели на 100 тысяч населения в 1944–1953 гг. составляли 18,6, в дальнейшем неуклонно снижались: 5,7 – в 1954–1963 гг., 2,5 – 1964–1973 гг., 0,6 – в 1974–1983 гг., причем с 1979 г. случаев КР в районе вообще не выявляли.

Для уточнения эпидемической активности очагов проведено иммунологическое обследование в РСК с антигеном *R. sibirica* жителей четырех населенных пунктов района, положительный результат выявлен только у одного из 427 обследованных (0,2 %). В то же время по данным обследований 1959–1971 гг. антитела к этому возбудителю у местного населения определяли от 3,6 до 16,0 % (Шайман, Воцакина, 1961; Горшкова, 1971 и др.). Сопоставление этих данных подтверждает существенное уменьшение степени контактов населения с возбудителем клещевого риккетсиоза.

Ввиду отсутствия существенных изменений факторов хозяйственно-бытового характера, влияющих на степень контактов населения с иксодовыми клещами, для уточнения причин выявленных изменений проведено изучение численности,

видового состава и инфицированности переносчиков на очаговых территориях в настоящее время и их сравнение с данными 50-х годов.

В период эпидемической активности очагов КР, в 50-е годы, при широком распространении клещей *I. persulcatus*, места абсолютного доминирования которых приурочены к лесным стациям, по мелколесью и кустарникам в поймах рек клещи *D. reticulatus* в иксодофауне составляли до 70–90 %, в отдельных стациях до 30 % сборов представлено *D. silvarum* (Шайман М.С., Вожакина Н.В., 1961). Хотя основным переносчиком возбудителя КР здесь являлись клещи *D. silvarum*. Штаммы *R. sibirica* выделены также из клещей *D. reticulatus* и *I. persulcatus*, гамазовых клещей, крови больных, суспензий органов краснощеких сусликов, полевых мышей, хомяков и узкочерепных полевок (Шайман, 1957; Шайман, Вожакина, 1961 и др.). В период работы эпидотряда в 1959–1966 гг. в Тогучинском районе проведены активные акарицидные мероприятия, включая авиаопылительные обработки территорий, резко снизившие численность иксодовых клещей в природных стациях. Одним из последствий этого явилось снижение эпизоотической активности природных очагов клещевого энцефалита и заболеваемости населения (Нецкий и др., 1970). По данным обследования в 1989 г. численность клещей *I. persulcatus* полностью восстановилась (составила от 6,0 до 14,2 на учетный флажок/км). Этого не произошло с эпидемически значимым переносчиком возбудителя клещевого риккетсиоза – клещами *D. silvarum*, которые в сборах отсутствовали. Учитывая факты выделения штаммов риккетсий из клещей *I. persulcatus* в 50-е годы, проведено исследование 563 экземпляров клещей этого вида с ряда лесных участков. Результаты их исследования методом биопроб на морских свинках и РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки – отрицательные. Исследование в РСК 327 сывороток крови крупного рогатого скота индивидуального сектора из трех населенных пунктов в 2,5 % проб выявило положительные результаты.

Полученные данные свидетельствуют о резком снижении эпидемической активности природных очагов КР в Тогучин-

ском районе Новосибирской области, что определяется устойчивым снижением численности ведущего переносчика – клещей *D. silvarum* и отсутствием инфицированности *R. sibirica* доминирующего вида – *Ixodes persulcatus*. Основной причиной выявленных изменений могли послужить акарицидные обработки.

Иная динамика заболеваемости отмечается в Алтайском крае, где в последние десятилетия выявлен значительный рост заболеваемости на фоне наличия активных природных очагов. По заболеваемости населения КР Алтайский край стабильно характеризуется наиболее высокими показателями в Западной Сибири. За 1942–1992 гг. здесь зарегистрирован 12181 случай этой инфекции. Среднемноголетние показатели составляют 6,7 на 100 тысяч населения (от 1,6 до 36,6 в отдельные годы). На протяжении более четырех десятилетий сохраняется высокий уровень заболеваемости, а с 1987 г. показатели превысили наиболее высокие за весь период регистрации данные 1954 г. Так, в 1944–1953 гг. среднемноголетние показатели составили 7,8 случаев на 100 тысяч населения (от 6,1 до 12,3 в отдельные годы), в 1954–1963 гг. – 4,8 (от 2,2 до 16,4), в 1964–1973 гг. – 3,4 (1,6–4,4), в 1974–1983 гг. – 5,3 (3,1–13,1), в 1984–1987 гг. – 15,1 (14,2–18,1). Эти показатели заболеваемости свидетельствуют о высокой эпидемической активности природных очагов КР на территории края. Инфекция зарегистрирована почти в 90 % сельских районов и в большинстве городов. Наиболее эпидемически активны очаги в горно-степных ландшафтах Алтая. В последнее десятилетие более значительную роль приобретают очаги в районах северной лесостепи, характеризующиеся наибольшим разнообразием видового состава переносчиков, среди которых возросло значение клещей *H. concinna*.

При сравнении заболеваемости клещевым риккетсиозом в разрезе ландшафтных зон за 1942–1967 гг. (Веселов и др., 1970) и 1981–1985 гг. отмечается уменьшение доли заболеваний в районах степной зоны (с 34,5 до 25,4 %), стабильно высокий удельный вес в структуре заболеваемости районов лесостепи (47,1 и 44,9 % соответственно), некоторое увеличение значения районов Горного Алтая (с 18,4 до 29,7 %), что отражает изменения эпидемической активности очагов различного ландшафтного типа в условиях хозяйственного освоения территорий.

Так, отмечается уменьшение удельного веса заболеваний, приходящихся на степную зону, подвергнутую интенсивному сельскохозяйственному освоению в 50-е годы и относящуюся к настоящему времени к территориям интенсивного земледелия с преобладанием агроландшафтов (более 90 % территорий). Увеличилось значение районов Горного Алтая с характерными для них малоосвоенными горно-степными ландшафтами и преимущественно выпасным ведением животноводства. Для большинства районов Юго-Восточного Алтая, например, доля сельскохозяйственного освоения территорий не превышает 20 %, а распахкой – наиболее радикальным фактором антропоического воздействия охвачено не более 2 % территорий.

Несмотря на относительно высокую степень сельскохозяйственного освоения лесостепных ландшафтов Алтайского края (распахано от 40 до 60 % площади), очаги клещевого риккетсиоза здесь сохраняют высокую эпидемическую активность. Это определяется значительно большей плотностью населения по сравнению с районами Горного Алтая, а также разнообразием видового состава переносчиков. Среди них возросло значение клещей *H. concinna*, имеющих наиболее стабильную численность и более продолжительный по сравнению с другими видами период сезонной активности.

Следовательно, наибольшие изменения эпидемической активности очагов клещевого риккетсиоза характерны для районов с высокой степенью антропоического воздействия на ландшафты, наиболее стабильна активность очагов на малоосвоенных в хозяйственном отношении территориях.

Начиная с середины семидесятых годов отмечается рост числа случаев клещевого риккетсиоза во всех ландшафтных зонах Алтайского края, а в 1987 г. заболеваемость этой инфекцией превысила наиболее высокие за весь период регистрации показатели 1954 г.

Указанные особенности изменения эпидемической активности природных очагов определяются, надо полагать, не только и не столько направленностью и интенсивностью антропоических воздействий на очаги, но и особенностями их структуры, в частности, различиями в видовом составе и инфицированности переносчиков, а также неизученными до настоя-

шего времени многолетними циклами эпизотической активности очагов как саморегулирующейся системы. Эти изменения, вероятно, касаются в первую очередь количественных и качественных изменений популяций возбудителя.

Как известно, всестороннее изучение экологии возбудителей природно-очаговых инфекций невозможно без количественной оценки их популяций (Коренберг, 1985, 1991; Литвин, 1986). Применительно к клещевому риккетсиозу в этом отношении были предприняты только первые шаги (Пчелкин и др., 1989). Необходимость такого подхода подтверждается также полученными нами за многолетний период данными по численности зараженных риккетсиями клещей на кв. км (табл. 2.9), свидетельствующими об отличиях лоймопотенциала очагов клещевого риккетсиоза в различных ландшафтных зонах Алтайского края. Наибольшие показатели отмечены в горно-степных очагах Западного и Центрального Алтая с переносчиком *D. nuttalli*. Полученные результаты дополняют данные о ведущей эпидемиологической роли клещей *H. concinna* в зоне Северного Алтая и лесостепи Алтайского края.

Таблица 2.9

Численность зараженных *R. sibirica* клещей на кв. км в различных ландшафтных зонах Алтайского края

Ландшафтная зона (подзона)	Вид клещей	Численность зараженных клещей на кв. км
Степь	<i>D. marginatus</i>	116
Лесостепь	<i>H. concinna</i>	695
	<i>D. silvarum</i>	139
	<i>D. reticulatus</i>	45
Северный Алтай	<i>H. concinna</i>	718
	<i>D. silvarum</i>	187
	<i>D. reticulatus</i>	53
Западный Алтай	<i>D. nuttalli</i>	2481
Центральный Алтай	<i>D. nuttalli</i>	2915

В результате территориального анализа распространения очагов клещевого риккетсиоза с использованием ряда показателей, характеризующих степень антропогенного воздействия на ландшафты, осуществлена прогностически значимая дифференциация очаговых территорий с выделением трех этапов и, соответственно, типов трансформации очагов: слабо

трансформированных очагов с сохраненной эпидемической активностью (первый этап антропоической трансформации), частично трансформированных эпидемически активных очагов (второй этап), резко трансформированных очагов с пониженной или утраченной эпидемической активностью.

Проведенная классификация очагов явилась основой оценки возможных изменений обстановки в отношении клещевого риккетсиоза с учетом перспектив хозяйственного освоения территорий и использована нами при экспертной оценке районов проектируемого строительства Крапивинского гидроузла на реке Томи, Катунской ГЭС в Республике Алтай, Канско-Ачинского топливно-энергетического комплекса.

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 (Гвоздецкий, Михайлов, 1978) к физико-географической стране гор Южной Сибири.

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

Красноярского края, сходные по климатогеографическим условиям и переносчику с горно-степными очагами и отличающиеся от них более высокой плотностью населения и большей степенью антропоической трансформации.

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

Приведенные материалы свидетельствуют, что стабильность очагов клещевого риккетсиоза зависит не столько от числа эпидемически значимых переносчиков (моновекторные нутталливые, маргинатусные и сильварумные очаги существенно отличаются по степени устойчивости), сколько от степени антропоической трансформации ландшафтов соответствующих очаговых территорий с характерными для них типами природных очагов.

В современный период продолжается формирование ареала *R. sibirica*, что проявляется, наряду с уменьшением эпидемической активности и даже угасанием отдельных очагов, процессом формирования новых эпидемически активных очагов клещевого риккетсиоза по границам нозоареала этой инфекции, например, в Новосибирской, Тюменской, Курганской областях.

Выявлены и изучены очаги клещевого риккетсиоза в Сузунском и Татарском районах Новосибирской области, в Сладковском районе Тюменской области, в Называевском районе Омской области, отмечается активизация очагов в ряде ландшафтных зон Алтайского края, на других эндемичных территориях.

В качестве примера таких очагов приведем материалы по Сузунскому району Новосибирской области. В Новосибирской области случаи клещевого риккетсиоза ранее были зарегистрированы только в Тогучинском районе, природные очаги которого (и прилегающих территорий Кемеровской области) отнесены к лесостепным очагам зоны Салаира с ведущим переносчиком –

иксодовыми клещами *D. silvarum* (Шайман, Нецкий, 1973). Начиная с 1987 г. в Сузунском районе Новосибирской области стали отмечаться случаи заболеваний с характерной для клещевого риккетсиоза клинической картиной и анамнестическими данными. Это побудило нас в 1989 г. провести углубленное эпидемиологическое обследование для уточнения этиологии заболеваний и характера очагов.

Сузунский район расположен на юго-востоке Новосибирской области, на Приобском плато Приобской расчлененной равнины, на севере граничит с Ордынским, Искитимским и Черепановским районами, на юге (по реке Оби) – с Алтайским краем. Основные ландшафты в южной (пойменной) части района – сосновые леса, на севере – лесостепь с осиново-березовыми колками и сельскохозяйственными землями на месте разнотравно-злаковых остепненных лугов. Удельный вес сельскохозяйственных угодий в общей площади района составляет 45 %, лесами и кустарниками занято 48 % территории.

Заболевания отмечены в семи населенных пунктах, расположенных в северной лесостепной части района (один случай в 1987 г. и девять – в 1988 г.). Три случая выявлены в мае, два – в июне и пять – в сентябре. У всех переболевших в анамнезе отмечен контакт с иксодовыми клещами с различной локализацией места присасывания (шея, затылок, голень, предплечье, спина). Возраст больных от семи до 80 лет, преобладали лица женского пола (семь человек).

Случаи заболеваний имели типичную для клещевого риккетсиоза клиническую картину и не вызывали затруднений в диагностике. Отмечались относительно короткий инкубационный период (4–8 дней), первичный аффект на месте присасывания клеща, региональный лимфаденит, папулезная и реже петехиальная сыпь с преимущественной локализацией на туловище и конечностях. Преобладали формы средней тяжести с повышением температуры тела от 38 до 39,5 °С.

Большинство случаев подтверждено серологически при исследовании парных сывороток крови (титры антител в РСК с антигеном *Rickettsia sibirica* до 1:160). Все заболевшие – местные жители, не выезжавшие в эндемичные по клещевому риккетсиозу районы. Контакт с иксодовыми клещами отмечен при

посещении березовых колков и уходе за сельскохозяйственными животными в поселках.

С целью изучения очагов проведен сбор иксодовых клещей в окрестностях села Сузун (пойма реки Оби, сосновые леса) и вблизи села Лушники (северная лесостепная часть района, березовые колки). Видовой состав переносчиков определен И.И. Богдановым.

На первом участке наблюдений в сборах преобладали клещи *I. persulcatus* (50,7 %) и *D. reticulatus* (42,5 %); клещи *D. silvarum* составили 6,8 %. На лесостепном участке доминируют клещи *D. silvarum* (93,8 %); *I. persulcatus* и *D. reticulatus* встречаются значительно реже (в 3,9 и 2,3 % соответственно).

Собранные из природных стаций иксодовые клещи исследованы в биопробах на морских свинках-самцах и в РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы КПЛ производства Пермского филиала ФГУП «НПО «Микроген». Из клещей *D. silvarum* выделено два штамма риккетсий группы КПЛ из северной лесостепной части района, идентифицированные в дальнейшем как штаммы *R. sibirica* «9/89-Сузун» и «11/89-Сузун».

При первичном заражении у морских свинок отмечали кратковременную лихорадку до 39,8 °С на 9–13-й день после заражения, без выраженного скротального феномена. Патологоанатомическая картина была слабо выраженной: отечность и гиперемия яичек, рыхлая и увеличенная селезенка, периспленит. При исследовании 10 % суспензий яичек, мозга и селезенки в РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом выявлен антиген риккетсий группы КПЛ; при исследовании мазков-отпечатков из влагалищных оболочек яичек и с брюшины при окраске мазков по П.Ф. Здродовскому и методом флуоресцирующих антител риккетсии выявляли в виде плеоморфных преимущественно палочковидных и бациллярных форм.

По морфологическим и тинкториальным признакам риккетсии выделенных штаммов существенно не отличались от других представителей группы КПЛ. На 30-й день после заражения при исследовании сывороток крови морских свинок отмечали положительные результаты в РСК с антигеном *R. sibirica* в титрах до 1:40 при отрицательных реакциях

с антигенами из *Coxiella burnetii*, *R. prowazekii*, *R. mooseri*, *Chlamydia psittaci*.

При исследовании 10 % суспензий иксодовых клещей, сгруппированных по 10 экземпляров, в РНГА находки антигена риккетсий выявлены в пяти из 15 проб. Положительные результаты получены при исследовании клещей *D. silvarum* из окрестностей села Лушники (в пяти из восьми проб). В суспензиях клещей *D. reticulatus* (три пробы) и *I. persulcatus* (четыре пробы) из поймы у села Сузун антиген не обнаружен. С целью уточнения распространения природных очагов клещевого риккетсиоза в двух населенных пунктах проведено также серологическое исследование сывороток крови сельскохозяйственных животных, выпасавшихся в эндемичных зонах. Антитела к *R. sibirica* в РСК выявлены в 11 из 70 проб (15,7 %).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено существование в Сузунском районе Новосибирской области ранее не выявленных очагов клещевого риккетсиоза, эпидемическое проявление которых отмечается с 1987 г.

Регистрация заболеваний в ряде населенных пунктов, результаты риккетсиологического исследования иксодовых клещей и сывороток крови животных свидетельствуют о наличии сформированных природных очагов этой инфекции в северной лесостепной части района.

В местах заражения людей абсолютно преобладали клещи *D. silvarum*, чем объясняется весенне-осенняя сезонность заболеваний. Положительные результаты лабораторного исследования клещей этого вида на клещевой риккетсиоз свидетельствуют, что они являются вероятным источником и переносчиком риккетсий в выявленных очагах. Разработаны мероприятия по мониторингу очагов и предупреждению заболеваний.

Одной из особенностей современного состояния природных очагов клещевого риккетсиоза на обследованных территориях является более низкая, в сравнении с 60-ми годами, инфицированность по данным биопроб иксодовых клещей во всех ландшафтных типах очагов (табл. 2.10). Низкая инфицированность переносчиков, не превышающая даже на гиперэндемичных территориях Алтайского и Красноярского краев 1–3 % по данным биопроб, обуславливает крайне низкую

иммунную прослойку к *R. sibirica* у населения этих районов даже в условиях значительной частоты контактов с переносчиками, что подтверждается расчетами. Так, при 1 % зараженности переносчиков и 50 % частоте контактов населения с ними расчетная величина иммунной прослойки не превышает 0,5 %.

Таблица 2.10

Инфицированность иксодовых клещей *R. sibirica* в различных ландшафтно-эпидемиологических районах Сибири в 60-е и 80-е годы

Ландшафтно-эпидемиологический район	Основные виды переносчиков	Индивидуальная инфицированность (биопроба)	
		60-е годы*	80-е годы
Степь Алтайского края	<i>D. marginatus</i>	1,05–2,2	0,72
Предгорная лесостепь Алтая	<i>D. marginatus</i>	9,2	1,66
	<i>D. reticulatus</i>	1,05	0,08
	<i>H. concinna</i>	+	0,68
Предгорная лесостепь Салаира	<i>D. sivarum</i>	3,6	-
Лесостепи Красноярско- го края	<i>H. concinna</i>	-	0,43
	<i>D. nuttalli</i>	23,0	2,75
Высокогорная степь Алтая	<i>D. nuttalli</i>	6,8–15,2	0,94

*Шайман М.С., Ястребов В.К. (1973), Шайман М.С., Нецкий Г.И. (1973).

+ – выделен штамм, - – результаты отрицательные.

Как показали результаты серологического обследования людей, сельскохозяйственных и диких животных на различных территориях Западной и Средней Сибири, уровень иммунных ответов в РСК с антигеном *R. sibirica* в настоящее время незначителен даже на территориях с высоким уровнем заболеваемости.

Следовательно, изменения распространения и эпидемической активности очагов клещевого риккетсиоза в условиях хозяйственного освоения территорий проявляется рядом общих закономерностей, важнейшими из которых являются:

– экологическая и генетическая консервативность возбудителя, связанная преимущественно с иксодовыми клещами подрода *Serdjukovia* рода *Dermacentor*;

– относительная стабильность нозоареала инфекции и основных эпидемиологических закономерностей;

- возможность существенного уменьшения эпизоотической активности очагов и степени их эпидемического проявления в условиях антрополической трансформации;
- уменьшение численности и инфицированности переносчиков, в ряде случаев – изменение их видового состава;
- снижение иммунной прослойки к *R. sibirica* у населения даже на наиболее эндемичных территориях Алтайского и Красноярского краев;
- выраженная гетерогенность иммунобиологических свойств циркулирующих штаммов, в том числе распространение штаммов с более низкой вирулентностью и иммуногенностью.

До настоящего времени отсутствуют объективные данные, объясняющие рост заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации в 80-е годы. В определенной степени это может быть объяснено увеличением подвижности населения, развитием туризма, пригородного садоводства и других форм контактов населения с природными очагами, а также изменениями лоймопотенциала очагов. В основе указанных процессов лежат еще недостаточно изученные многолетние циклы изменения эпидемической активности очагов, вероятно, касающиеся в первую очередь качественных и количественных изменений популяций возбудителя и условий существования природных очагов.

В то же время проведенные нами исследования свидетельствуют, что антрополическое воздействие в целом оказывает негативное влияние на природные очаги, прежде всего на численность иксодовых клещей – основного резервуара и переносчиков этой инфекции и не может быть причиной циклических изменений очагов. Всестороннее изучение экологии возбудителей природно-очаговых инфекций невозможно без количественной оценки их популяций (Коренберг, 1985, 1991; Литвин, 1986). Дальнейшее развитие этих исследований требует разработки простых и производительных методов оценки популяций возбудителя на больших территориях.

Сочетанность природных очагов клещевых инфекций

Ландшафтно-зональные и экологические предпосылки обуславливают существование природных очагов КР не изолированно, а в сочетании с другими трансмиссивными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами.

В настоящее время сложилось мнение, что сочетанность природных очагов инфекций – не исключение, а закономерное явление, обусловленное единством пространственной и функциональной структуры этих очагов на биоценологической основе. Установлено, что сочетанные природные очаги применительно к трансмиссивным инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, функционируют обычно на основе общей паразитарной системы. Трёхчленную паразитарную систему: возбудитель – иксодовый клещ – млекопитающее (прокормитель) в настоящее время рассматривают как сложную систему, так как установлена закономерная микстинфицированность иксодовых клещей возбудителями нескольких инфекций. Иксодовый клещ является средой обитания множества патогенных и непатогенных микроорганизмов вирусной, риккетсиозной, бактериальной, спирохетозной и протозойной этиологии. Именно поэтому вполне логично, что индикатором сочетанных очагов трансмиссивных инфекций, как правило, служит микстинфицированность клещей.

На территории Сибири к настоящему времени выявлены сочетанные природные очаги с различным набором патогенов. Клещи *I. persulcatus* и *H. concinna* заражены довольно внушительной «обоймой» опасных патогенов: вирусом КЭ, *Rickettsia sibirica*, боррелиями, анаплазмами, бабезиями, новыми видами риккетсий – *R. tarasevichiae*, *R. heilongjiangensis* и др.

У клещей *I. persulcatus* наиболее часто имеет место одновременная инфицированность возбудителями КЭ и ИКБ. Заражённость клещей возбудителями этих двух инфекций по данным различных авторов выявлялась практически повсеместно в ареале клещей *I. persulcatus*.

В Красноярском крае одновременную инфицированность вирусом КЭ и *R. sibirica* имаго клещей *H. concinna*, собранных на одних и тех же территориях Минусинского и Каратузского районов, выявляли неоднократно. При этом средний показатель заражённости клещей *H. concinna* вирусом КЭ составлял $4,2 \pm 0,6$ %, а возбудителем КР $6,5 \pm 0,8$ % (Т.Г. Хазова, 2006).

Недавно в Центральной Сибири установлен уникальный сочетанный очаг пяти инфекций. Он расположен на юге Красноярского края (Каратузский район). Здесь в клещах *H. concinna* выявлены пять патогенов: вирус КЭ, *R. sibirica*, *Borrelia afzelii*, *R. heilongjiangensis* и возбудитель туляремии (Т.Г. Хазова, В.К. Ястребов и др., 2001; С.Н. Шпынов, Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов и др., 2003; В.К. Ястребов, Т.Г. Хазова, 2012). Клещи *H. concinna* являются полиадаптивными к патогенам различной природы и имеют общие биоценотические связи с прокормителями в природном очаге.

В смешанном лесу у с. Черёмушки Каратузского района, расположенном на берегу пруда, обитают одновременно клещи *I. persulcatus* и *H. concinna*, на остепненных окраинах этого участка леса встречаются клещи *D. nuttalli*.

Эти виды клещей имеют общих прокормителей личинок и нимф – мышевидных грызунов, поэтому в общей паразитарной системе на данной очаговой территории циркулирует несколько возбудителей. Таким образом, ландшафтные и фаунистические особенности территории Каратузского района способствуют формированию сочетанного очага природно-очаговых инфекций (Т.Г. Хазова, 2006). На примере этой очаговой территории прослеживаются общие закономерности функционирования сочетанных природных очагов и в других регионах России.

Эпидемиологическим последствием сочетанности очагов является развитие микстинфекций у населения, описанных многими авторами.

Наиболее частым видом смешанной инфекции у населения в ареале клещей *I. persulcatus* является сочетание КЭ + ИКБ. Дополнительно может присоединяться инфекция, вызванная эрлихиями и анаплазмами.

В ареале переносчиков КР – клещей *D. nuttalli* и *H. cinna* – отмечались единичные случаи заражения микстинфекциями КЭ + КР и КР + ИКБ.

Приведённые результаты свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к организации эколого-паразитологического мониторинга и проведения дифференциальной лабораторной диагностики клещевых инфекций.

Новые подходы к классификации болезней, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки

Широкое использование в последние годы современных методов изоляции и идентификации риккетсий привело к существенному пересмотру представлений о таксономии, распространении и эпидемическом проявлении очагов клещевых риккетсиозов (пятнистой лихорадки), как они обозначены в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (A77). В настоящее время формой № 2 Росстата «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» предусмотрено представление статистической отчетности по инфекциям, относящимся, в соответствии с МКБ-10, к риккетсиозам (A75-A79) следующих нозоформ: эпидемический сыпной тиф (A75.0), болезнь Брилля (A75.1), лихорадка Ку (A78), сибирский клещевой тиф (A77.2).

Шифр МКБ A77.2 «Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia sibirica*», включает два названия: «североазиатская клещевая лихорадка» и «сибирский клещевой тиф». Эти названия являются синонимами одного и того же заболевания. Название инфекции «сибирский клещевой тиф» было дано в начальном периоде его изучения в 30-годах прошлого столетия.

Прогресс в изучении видового состава риккетсий группы КПЛ, который отмечается в последние десятилетия, меняет представление о клещевых риккетсиозах. Если раньше считалось, что имеется один патоген – *Rickettsia sibirica*, вызывающий клещевой риккетсиоз под названием «сибирский клещевой тиф» (A77.2), то сейчас выделено еще шесть видов патогенных

для человека риккетсий, экологически связанных с иксодовыми клещами.

Кроме того, название инфекции, вызываемой *Rickettsia sibirica* – «сибирский клещевой тиф» не отражает истинного территориального распространения заболевания, так как оно регистрируется не только в Сибири, но и на Дальнем Востоке, в Зауралье и за пределами Российской Федерации – в Казахстане, Монголии, Китае. К тому же термин «тиф» неприемлем к этой инфекции, так как тифозное состояние при ней не наблюдается.

На территории России выявляются также заболевания астраханской пятнистой лихорадкой (АПЛ) (Тарасевич, 2002, Tarasevich et al., 1991), однако эта нозологическая форма отсутствует в форме № 2 Росстата «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

К новым риккетсиям, вызывающим клещевые риккетсиозы, относятся: *R. conorii subsp. caspiensis*, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. aeschlimanii*, *R. slovacica*, *R. raoultii*.

Уже в первый период изучения клещевого риккетсиоза (КР) возникали вопросы об отличиях возбудителя на различных территориях. В связи с этим Е.Н. Павловский указывал на существовании на Дальнем Востоке России нескольких форм клещевых «сыпнотифозных лихорадок» (Павловский, 1941).

Наряду с классическим генотипом – *R. sibirica sensu stricto*, широко распространенным в нозоареале КР, на Дальнем Востоке РФ и в Северном Китае в клещах *Dermacentor silvarum* выявлен генотип *R. sibirica* VJ-90. Штамм «Приморье-32/84» *R. sibirica subsp. VJ-90* выделен из клещей *D. silvarum* Т.А. Решетниковой за шесть лет до изоляции первых китайских штаммов этой риккетсии (1990г.) (Shpynovetal., 2006).

R. heilongjiangensis описан как новый вид в 2003 г. (Fournier P.-E. et al., 2003). Случаи инфекции, вызванные *R. heilongjiangensis*, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае (Mediannikov et al., 2004). *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 (Шпынов и др., 2003; Рудаков и др., 2006; Shpynovetal., 2004).

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 году из клещей *H. concinna*, собранных в Красногорском районе Алтайского края (В.К. Ястребов, 1969). Еще два штамма *R. heilongjiangensis*, выделенные из клещей *H. concinna* из Приморского края, хранятся в нашей коллекции (Рудаков и др., 2006; Shpynov et al., 2006).

R. helvetica широко распространена в странах Европы в клещах *Ixodes ricinus*. С этим видом риккетсий связывают лихорадочные заболевания, сопровождающиеся поражением кровеносных сосудов и развитием перикардитов. Методами генотипирования получены данные, свидетельствующие о возможной этиологической роли *R. helvetica* в развитии острых лихорадочных заболеваний после присасывания клещей в Пермском крае (Нефедова и др., 2008). Ранее риккетсии, генетически близкие *R. helvetica*, выявлены нами в клещах *Ixodes persulcatus* в Омской области (Шпынов и др., 2005). Полученные данные свидетельствуют о вероятности распространения *R. helvetica* – подобных риккетсий в ареале клещей *I. persulcatus* в России. *R. helvetica* и близкие к *R. helvetica* виды риккетсий – *R. asiatica* sp.nov. и *R. tamurae* sp.nov. выявлены в клещах родов *Ixodes* и *Amblyomma* в Японии (Fournier P.-E. et al., 2002; Fournier P.-E. et al., 2006; Fujita et al., 2006).

На ряде территорий Европы установлено распространение *R. slovaca* (Brezina et al., 1969; Tarasevich I.V. et al., 1976 a, 1976 b).

В 2001 г. *R. slovaca* генотипирована нами в иксодовых клещах рода *Dermacentor* на двух административных территориях европейской части России – в Воронежской области и Ставропольском крае (Шпынов и др., 2001). Недавно идентифицирован штамм *R. slovaca*, выделенный в Мокроусовском районе Курганской области (Зауралье) в 1969 г. д.м.н. М.С. Шайманом из клещей *D. marginatus* (Shpynov et al., 2006). Он является единственным штаммом *R. slovaca*, выделенным в России.

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* генотипирована нами в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алма-Атинской области Казахстана, где в предыдущие десятилетия зарегистрированы случаи КР (Shrynov et al., 2004). В дальнейшем эта риккетсия была выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* (Шпынов и др., 2006).

Три новых, тесно генетически связанных генотипа риккетсий (*R.sp.RpA4*, *R.sp.DnS14*, *R.sp.DnS28*) впервые описанных в Астраханской области (*R.sp.RpA4*) и в Республике Алтай (*R.sp.DnS14*, *R.sp.DnS28*) Е.Б. Рыдкиной с нашим участием (Rydkina et al., 1999), были выявлены в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана (Шпынов и др, 2005; Shrynov et al., 2004). Выяснено не только широкое распространение этих риккетсий в Европе, но и их вероятная роль в возникновении синдрома TIBOLA. Девять штаммов этих генотипов риккетсий, описанных к настоящему времени как новый вид риккетсий группы КПЛ *Rickettsia raoultii* sp.nov. (Mediannikov et al., 2008), депонированы нами во Всероссийском музее риккетсиальных культур (Samoylenko et al., 2005).

Итак, к новым риккетсиям, вызывающим клещевые риккетсиозы, относятся: *R. conorii subsp.caspiensis* – возбудитель астраханской пятнистой лихорадки. Отмечается в Астраханской области;

R. heilongjiangensis – возбудитель заболевания, клинически сходного с «сибирским клещевым тифом», выявленный на Дальнем Востоке;

R. helvetica – вызывает заболевание с лихорадкой, головной болью, миалгией и др. симптомами. Риккетсия выявлена в клещах *I. persulcatus* в Омской области и Пермском крае;

R. aeschlimannii – вызывает заболевание, проявляющееся первичным аффектом, лихорадкой, макулопапулезной сыпью. Риккетсия генотипирована в клещах *Haemaphysalis punctata* в Казахстане, а в Ставропольском крае – в клещах *Hyalomma marginatum marginatum*;

R. slovaca – этиологический агент синдрома TIBOLA – от «tick-borne lymphadenopathy». Для этой инфекции характерен первичный аффект на месте присасывания клеща, увеличение

затылочных и/или шейных лимфатических узлов. Риккетсия выделена из клещей *D. marginatus* в Курганской области и генотипирована в клещах из Воронежской области и Ставропольского края;

R. raoultii – также является этиологическим агентом синдрома TIBOLA. Этот вид риккетсий широко распространен в европейской части России и за рубежом. В России *R. raoultii* выявлена в клещах в Воронежской, Оренбургской, Челябинской, Омской, Новосибирской областях, в Красноярском, Алтайском, Приморском краях и Республике Бурятия.

Клиническая характеристика клещевого риккетсиоза

Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез клещевого риккетсиоза не отличается существенно от патогенеза других риккетсиозов группы КПЛ, описанного ранее в разделе «Краткая характеристика важнейших риккетсиозов». Ведущими в патогенезе заболевания являются риккетсемиия и поражение возбудителем клеток эндотелия сосудов.

В месте входных ворот возникает специфический воспалительный процесс в виде первичного аффекта. Первичный аффект – плотный инфильтрат с темной корочкой в центре, который сопровождается регионарным лимфаденитом. Первичный аффект у части больных отсутствует, поэтому считается, что *R. sibirica* попадает в кровь либо лимфогенно (чаще), либо непосредственно из места присасывания клеща.

В организме возбудитель внедряется в клетки эндотелия мелких сосудов органов и тканей, где главным образом поражает ядра клеток. При этом наряду с деструкцией индуцируется усиленная пролиферация клеток эндотелия, которая явно преобладает, чем и объясняется более легкое течение заболевания по сравнению с эпидемическим сыпным тифом.

Другим моментом, объясняющим относительную доброкачественность патологического процесса, считается преимущественное поражение сосудов кожи, а не головного мозга. Поражение сосудов сопровождается их расширением и признаками универсального эндопериваскулита и специфического

гранулематоза. Симптомы интоксикации связаны с риккетсиемией и токсемией.

Клиника клещевого риккетсиоза

Достаточно подробное описание клиники клещевого риккетсиоза представлено в трудах многих авторов (Сергеев, 1944; Цыганков, 1948; Кулагин, 1953; Феоктистов, 1958; Киреева, 1962, 1974; Лысковцев, 1963; Беллендир и др., 1970; Кортев и др., 1997). Как и другим риккетсиозам, клещевому риккетсиозу свойственна цикличность течения (Лобан, 1980). С учетом особенностей симптоматики болезни и длительности ее большинство клиницистов (Кулагин, 1953; Лысковцев, 1963) выделяют три периода: начальный, или доэξανтемный период – первые 2–4 дня болезни; разгар болезни длительностью 3–7 дней – от момента появления сыпи до окончания лихорадочного состояния и период выздоровления – с момента нормализации температуры тела и угасания всех признаков болезни до полного восстановления физиологического равновесия организма.

Болезнь почти всегда протекает типично, наряду с этим некоторые авторы выделяют и атипичные формы ее, хотя и редко регистрируемые. Например, Г.И. Феоктистов (1958) атипичное течение отметил лишь у шести из 191 больного. В таких случаях имеется в виду отсутствие сыпи при наличии укуса клеща, первичного аффекта и реакции со стороны регионарных лимфатических узлов (Байдин, 1943; Преображенский, 1946). Наряду с этим, обращают на себя внимание материалы Г.Ф. Долгова и Г.М. Дутовой (1968), которые провели исследование по серологической эпидемиологии клещевого риккетсиоза и пришли к заключению, что при данной болезни имеются бессимптомные формы инфекции, наличие которых также установил Г.П. Сомов (1966) в Приморском крае. Могут быть и стертые формы, протекающие с субфебрилитетом и без сыпи (Лобан, 1980).

По тяжести течения болезнь подразделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую форму. Критериями такого подразделения служит общее состояние больных, высота температуры тела, длительность лихорадочного периода, интенсивность вы-

сыпания и характер сыпи (Лысковцев, 1963; Лобан, 1980; Дроздов и др., 2005).

Легкая форма характеризуется следующими основными клиническими показателями: длительность лихорадочного периода не более семи дней, температурная реакция не выше 38 °С, незначительная общая интоксикация и удовлетворительное состояние больных, местная реакция в виде первичного аффекта и сыпи (преимущественно розеолезного характера) выражена незначительно, осложнения отсутствуют. Удельный вес легкой формы составляет 14–54 %.

Среднетяжелая форма: лихорадочный период длится 8–10 дней, температура тела колеблется в пределах 38–39 °С, общая интоксикация умеренно выражена, осложнения почти не встречаются. Среднетяжелая форма характеризуется выраженным первичным аффектом, регионарным лимфаденитом, яркой обильной розеолезно-папулезной сыпью. Частота этой формы – 30–70 %.

Тяжелая форма болезни характеризуется длительностью лихорадочного периода более чем 10 дней с колебаниями температуры в пределах 39–41 °С и выше, значительной интоксикацией с нередкой выраженной симптоматикой со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистого аппарата, обильной, преимущественно папулезной сыпью с склонностью к геморрагическому превращению элементов и развитием осложнений. По данным многих авторов, это редкая форма, хотя в разных очагах она составляет 2–27 %.

Н.Н. Сергеев (1940), К.Ф. Богданов (1940) и Г.М. Цыганков (1948) легкое течение болезни регистрировали в 47–53,7 % случаев, среднетяжелое – в 29,7–36 % и тяжелое – в 16,6–18 %, а Р.Я. Киреева (1974) соответственно – в 18,2; 61,4 и 20,4 % случаев. По М.М. Лысковцеву легкая форма составила 23,8 %, среднетяжелая – 70,2 % и тяжелая – 6 %. К.А. Аитов и И.В. Малов (2004) по материалам Иркутской области (181 больной) у 17,5 % больных наблюдалась легкая форма, у 68,1 % – среднетяжелая и у 14,4 % – тяжелая форма заболевания. Разноречивость этих данных объясняется, вероятно, разностью подходов к оценке тяжести болезни и, возможно, особенностями заболевания.

Г.П. Сомов (1966) утверждает, что клещевой риккетсиоз в Приморском крае отличается более легким течением, чем в Сибири и на Алтае, что, по заключению автора, выражается в укороченном лихорадочном периоде, более низкой температурной реакции, менее выраженной интоксикации. Течение болезни, как правило, доброкачественное и прогноз всегда благоприятный даже у детей до 3-х лет и у лиц старческого возраста. Никто из клиницистов не наблюдал летальных исходов, кроме В.А. Никонова, который сообщил о двух умерших еще в доантибиотический период, что составило 0,5 %. Автор подчеркивает, что осложнения или тяжелая интоксикация делают прогноз серьезным, но такая интоксикация, а также осложнения встречаются редко.

Инкубационный период в среднем составляет 3–7 дней, редко более 10 (до 17 дней) и менее двух дней. Установить точную длительность инкубации у некоторых больных затруднительно из-за отсутствия порой четких данных о дате присасывания клеща либо пребывания в очаге заболевшего, наличия неоднократного присасывания клещей или отрицания такового даже при обнаружении первичного аффекта. Последнее обстоятельство связано с безболезненностью присасывания и, как правило, с отсутствием болезненности на месте первичного аффекта. Определенную неясность создает и продолжительность питания клещей, которое длится несколько суток (Олсуфьев, 1951; Кулагин, 1953). По материалам нашей клиники у детей инкубационный период в среднем составлял четыре дня, но у отдельных больных колебался в широких пределах 1–22 дня. У некоторых больных (по нашим наблюдениям у 2 %) факт присасывания клеща установить не удается.

Место присасывания клеща, по материалам Алтайского края, чаще отмечается на туловище, реже – на нижних конечностях; у детей – преимущественно на голове и шее. Данная особенность детского возраста на примере иксодовых клещевых боррелиозов описана Т.В. Егоровой (2000), но К.А. Аитов и И.В. Малов (2003) нередко и у взрослых (50,2 %) фиксировали наличие первичного аффекта в области головы и шеи.

Как отмечал М.М. Лысковцев (1963), зависимость между локализацией места входных ворот, длительностью инкубационного периода и тяжестью клинического течения болезни выявить не удается.

Начало заболевания, как правило, острое. Лишь у небольшой части больных (до 15 %) имеют место явления продромы в течение 1,5–3 суток в виде общей слабости, головной боли, познабливания, болей в мышцах, суставах, пояснице, ухудшения сна и аппетита. Температура тела с момента повышения достигает своего максимума в первые два дня. Реже – через три дня. Повышение температуры сопровождается чувством жара, потливостью, иногда ознобом, катаром верхних дыхательных путей. Более постоянными являются общая слабость, нарушение сна, аппетита, а также головная боль, боли в мышцах, суставах и конечностях. Редко имеют место тошнота и рвота.

Одним из признаков заболевания, который иногда можно обнаружить еще до появления температурной реакции, является первичный аффект. Первичный аффект считается специфической реакцией на внедрение *R. sibirica*, подтверждением чему являются в том числе работы последних лет по выделению и идентификации возбудителя из первичного аффекта молекулярно-биологическими методами (Шпынов и др., 2005), и развивается только при нападении зараженных клещей (Солитерман, 1943; М.Е. Коцинян, 1958).

Первичный аффект представляет собой геморрагическую корочку на возвышающемся участке кожи (рис. 13 на цв. вкл.). Он плотноват, расположен на широком инфильтрированном основании, темно-коричневого цвета, плотно спаян с окружающей тканью. Иногда вместо корочки обнаруживается язвочка. Кожа вокруг корочки гиперемирована, причем края гиперемированного венчика неровные, где у части больных могут появляться мелкие везикулы (Дроздов и др., 1988). Величина первичного аффекта вместе с гиперемией и инфильтратом обычно небольших размеров. У отдельных больных может быть едва заметным или, наоборот, достигать 5 см в диаметре. Как показали наблюдения последних лет в очагах КР Алтайского края, обширный участок гиперемии более характерен для отдельных форм ИКБ. Болезненность для первичного аффекта также не

характерна. Вначале она умеренная, а в дальнейшем исчезает. Выраженная болезненность и отек в области первичного аффекта, как правило, обусловлены вторичной инфекцией (Аитов, Малов, 2004 и др.). Несмотря на то что первичный аффект считается патогномичным симптомом КР, он может отсутствовать у 25–30% больных (Сахарук, Малеев, 2005 и др.), по нашим наблюдениям – в 16,1 % случаев.

Одновременно с первичным аффектом формируется регионарный лимфаденит. Лимфатические узлы эластичные, подвижные, не спаяны с окружающей тканью, обычно не превышают 3 см в диаметре. Реже отмечается периаденит. Первичный аффект вместе с регионарным лимфаденитом М.М. Лысковцев (1963) обозначал как первичный комплекс. Его частота по сведению различных авторов от 60 с лишним (Никодимова, Сомов, 1965; Никонов, 1958; Кулагин, 1953) до 100 % (Громов, 1953). По материалам нашей клиники первичный комплекс имел место у 89,2 % больных, авторы не смогли выявить первичный комплекс лишь у 4 % больных детей.

Сыпь является другим важным симптомом, и ее появление знаменует начало следующей фазы болезни – период разгара. Сыпь – наиболее постоянный признак КР и отсутствует лишь у единичных больных. О редкости подобного варианта клещевого риккетсиоза свидетельствует в том числе и наблюдавшийся нами один случай достоверного отсутствия сыпи у ребенка там, где правильность клинического и серологического диагноза не вызывала сомнений (результат анализа материала 10-летнего наблюдения).

Сыпь, как правило, появляется на 2–4-й день болезни (Лысковцев, 1963; Киреева, 1974), редко на 5–6-й (у 12,8 %) и в виде исключения в день заболевания.

Сыпь чаще появляется на конечностях с возможным дальнейшим распространением на туловище, шею, лицо, ягодицы, иногда захватывает ладони и подошвы. Она довольно обильная, полиморфная, состоящая из розеол и папул, без склонности к слиянию. У больных с тяжелыми формами болезни появляются петехии. Вначале преобладают розеолезные элементы, а со 2–3 дня высыпания нарастает количество папул. Каждый элемент сыпи имеет четкие, но неровные края, разме-

ры розеол 1–3 мм, папул 4–10 мм. Элементы иногда болезненные при пальпации, но зуда нет. На 3–5-й день высыпания становятся пурпурно-красными с цианотичным оттенком. Еще через два дня (на 5–7-й день с момента появления) сыпь переходит в стадию пигментации. Пигментация обнаруживается еще в начале реконвалесценции, у некоторых больных сыпь заканчивается отрубевидным шелушением (рис. 14 на цв. вкл.). Сыпь располагается на неизменном фоне, но к моменту её появления лицо у половины больных гиперемировано и одутловато, несколько реже отмечается гиперемия кожи, шеи и груди. Кроме того, нередко (у 33,2 %) появляется инъекция сосудов склер и конъюнктив (Дроздов и др., 1988). Некоторые авторы (Феоктистов, 1958; Лысковцев, 1963) наблюдали энантему. М.М. Лысковцев (1963) почти постоянно отмечал у больных отечность и гиперемию мягкого неба, миндалин и язычка.

Кожа в разгаре заболевания сухая и горячая на ощупь. Общие симптомы интоксикации, помимо температуры, проявляются головной болью, иногда резко выраженной слабостью, сонливостью, у отдельных больных – возбуждением. Заметно снижен аппетит, вплоть до анорексии. Тошнота и рвота, по мнению ряда авторов (Феоктистов, 1958; Лысковцев, 1963), являются следствием интоксикации и раздражения мозговых оболочек.

Головная боль появляется с первого дня и сохраняется в течение всей болезни. М.М. Лысковцев (1963) утверждал, что головная боль возникает у всех без исключения больных. Наиболее интенсивной, иногда мучительной и обычно диффузной она бывает в первые 5–6 дней. Примерно у трети больных или даже больше (до 43,8 % по Р.Я. Киреевой, 1974) она сопровождается бессонницей или беспокойным прерывистым сном (Аитов, Малов, 2004).

С другой стороны, Г.И. Феоктистов (1958) считает бессонницу довольно характерным признаком болезни. В тяжелых случаях в ночное время головная боль усиливается, особенно при длительной бессоннице, могут появиться бредовые состояния со зрительными и слуховыми галлюцинациями. Бред всегда носит спокойный, тихий характер. Сознание, однако, почти никогда не нарушается. М.М. Лысковцев (1953) наблюдал этот

синдром лишь у 1,2 % больных. По данным некоторых авторов нередко отмечается угнетение психики, адинамия и заторможенность. Амнестический синдром отсутствует.

Исключительно редко выявляются менингеальные симптомы: от 0,6–1,5 % до 3,6–7,1 % в виде ригидности затылочных мышц и симптома Кернига (Лысковцев, 1963; Беллендир и соавт., 1970; Киреева, 1974). В таких случаях авторы отмечали повышение давления в спинномозговом канале, реже незначительный плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов, положительные реакции Нонне–Апельта и Панди, повышение белка до 0,9 г/л. Также редки и очаговые симптомы. Из них только в тяжелых случаях наблюдается тремор языка и симптом Говорова–Годелье. Однако гиперестезия кожи, боли в мышцах, пояснице, по ходу нервных стволов, в частности в местах выхода тройничного нерва, полирадикулоневриты у части больных могут иметь место (Сергеев, Зайнуллин, 1941; Кулагин, 1958). У некоторых пациентов в разгаре болезни понижается слух. Корешковый симптом Адесмана отсутствовал.

Об изменениях со стороны вегетативной нервной системы свидетельствуют гиперемия лица, шеи и конъюнктив, некоторая потливость в начале болезни, в основном розовый или красный дермографизм, брадикардия, снижение артериального давления, адинамия. Как видно, с одной стороны, имеются симптомы, свидетельствующие о преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (аинамия и заторможенность больных, брадикардия, гипотония), а с другой – симптомы, обусловленные нарушением симпатической иннервации. Этот факт является несомненным свидетельством того, что в поражении центральной нервной системы, в отличие от сыпного тифа, при КР ведущая роль принадлежит риккетсиозной интоксикации и меньше – деструктивным изменениям в сосудах и гранулематозному процессу.

Поражение центральной нервной системы (всех ее отделов и функций) носит транзиторный характер, т. е. наблюдается только в разгар болезни и бесследно исчезает в периоде реконвалесценции с полной нормализацией функционального её состояния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается в разгар заболевания нередкая брадикардия, гипотония и глухость тонов сердца (Аитов, Малов, 2004). Поражение сердечной мышцы при КР Г.И. Феоктистовым (1958) и М.М. Лысковцевым (1963) рассматривались как инфекционная миокардиодистрофия. Процесс этот носит циклический характер и полностью обратим. Аускультативно такого рода нарушения манифестируются в виде приглушенности тонов сердца, особенно первого, в течение всего лихорадочного периода. Иногда на верхушке выслушивается неясный систолический шум. Границы сердца могут быть несколько расширены. Электрокардиографические данные свидетельствуют как о диффузном характере дистрофических изменений в миокарде, так и о возможности явлений острого миокардита (Феоктистов, 1958; Лысковцев, 1963). Эти изменения, по мнению авторов, обусловлены интоксикацией и, следовательно, связаны с функциональными нарушениями коронарного кровообращения, а иногда и воспалительной очаговой реакцией. Выявляемые изменения сердечно-сосудистой системы при КСТ носят транзиторный характер и полностью исчезают в период реконвалесценции.

Довольно типична гепатомегалия, реже отмечается увеличение селезенки.

Изменения со стороны периферической крови довольно разнообразны: нормоцитоз или умеренная лейкопения, непостоянные изменения в лейкоцитарной формуле, СОЭ нормальная или несколько увеличена.

Общая длительность лихорадки колеблется в пределах 1–20 дней, чаще 6–15 дней.

Период клинического выздоровления характеризуется быстрым улучшением общего состояния и исчезновением основных симптомов болезни. Исчезает сыпь, отпадает корочка, и первичный аффект полностью рассасывается; уменьшаются регионарные лимфатические узлы. Несколько дольше сохраняются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Исход заболевания, как правило, благоприятный.

В целом КР протекает благоприятно и не имеет плохого прогноза. Перенесенное заболевание оставляет прочный иммунитет. Обострений и рецидивов не бывает.

Возрастные особенности клинического течения КР

Возрастному аспекту клиники КР посвящено сравнительно небольшое количество работ, где отмечается, что особенностью заболевания у детей является более частое острое начало, сопровождающееся рвотой, быстрым подъемом температуры. Сыпь появляется в первые дни болезни, чаще у детей отмечается увеличение печени и селезенки, нередко имеет место гиперемия зева, конъюнктивит, катар дыхательных путей. Первичный аффект выражен слабее и отмечается не у всех детей. Заметно реже выявляются изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Напротив, у пожилых в большинстве своем отмечаются более тяжелые клинические проявления. У переболевших вырабатывается прочный иммунитет. Рецидивы и повторные заболевания не наблюдаются.

Клиническое течение КР у лиц разного возраста изучено на примере 56 больных с лабораторно верифицированным диагнозом. Большую часть составляли дети и подростки (82,1 %). Причем количество детей дошкольного и школьного возраста оказалось одинаковым – по 23 человека. Больные зрелого возраста составляли лишь 17,9 %. Лиц юношеского, пожилого и старческого возрастов среди обследованных не было, а удельный вес подростков составлял 10,7 %. Отсутствие детей первого года жизни среди заболевших объясняется, прежде всего, исключительно редким их контактом с клещами. В дальнейшем, с увеличением возрастной активности, растет и кривая удельного веса заболеваемости в соответствующих группах, достигая максимума у лиц зрелого возраста, и вновь падает в пожилом и старческом возрасте. Достаточно высокий удельный вес школьников среди заболевших объясняется частым их контактом с природными очагами и несоблюдением мер предосторожности, а невысокий процент лиц зрелого возраста – профилем больницы.

Осуществлен анализ частоты заболеваний среди пациентов мужского и женского пола различных возрастных групп.

В результате оказалось, что удельный вес мужчин и женщин были одинаковы, особенно среди подростков и взрослых.

Инкубационный период в среднем по продолжительности составлял $5,7 \pm 0,5$ дня. У больных зрелого возраста он продолжался $8,2 \pm 1,5$ дня, был заметно ($p < 0,05$) короче у детей 4–7 и 8–12 лет ($3,8$ до $5,5$ дня) и особенно у подростков ($2,6 \pm 1,0$ дня).

Место присасывания клеща у 72 ± 8 % детей отмечалось на голове и шее, в то время как у взрослых и подростков лишь у 40 ± 13 % (разница статистически значима; $p < 0,05$).

Первичный комплекс в виде корочки, инфильтрата, регионарного лимфаденита не всегда был представлен всеми его признаками. Наиболее постоянной была корочка, но у детей и подростков этот признак встречался несколько чаще, чем у взрослых ($p > 0,05$). Гораздо реже и одинаково часто во всех группах выявлялся инфильтрат. Регионарный лимфаденит отмечен у 70 ± 15 % взрослых, у 94–96 % детей и 83,7 % подростков.

Сравнение наличия и длительности других симптомов и синдромов показало, что токсический синдром имел место у всех больных независимо от возраста. Во всех группах у обследованных больных наблюдалось повышение температуры в пределах 38 – 41 °С, которое продолжалось от $4,2 \pm 1,16$ до $5,3 \pm 0,47$ дня. Почти все пациенты одинаково часто жаловались на слабость, приблизительно половина – на головную боль и снижение аппетита.

Сыпь, наиболее постоянный симптом, отсутствовала лишь у одного ребенка дошкольного возраста; появилась на 3–4-й день болезни и исчезала бесследно во всех группах к концу первой – в начале второй недели заболевания, в среднем $7,4 \pm 0,44$ дня. Сыпь носила макуло-папулезный характер, имела типичную локализацию преимущественно на туловище и конечностях (у 70–91,3 % больных) независимо от возраста заболевшего.

Приблизительно с одинаковой частотой (в 21,7–30 % случаев) в различных возрастных группах наблюдалась явная инъекция сосудов склер, которая отсутствовала лишь у подростков. У части больных независимо от возраста в разгаре заболевания отмечалась гиперемия кожи лица, реже в сочетании с шей, и верхней части груди.

Увеличение печени достоверно чаще отмечалось среди детей дошкольного возраста ($78,2 \pm 9\%$), была редкостью ($11,8 \pm 8\%$) у школьников и достигала $33,3\text{--}30\%$ у подростков и взрослых. Спленомегалия выявлена только у детей дошкольного возраста. Других изменений со стороны внутренних органов и нервной системы не выявлено.

У части больных исследовалась сыворотка крови на активность ферментов АлАТ и АсАТ. Показатели АлАТ оказались повышенными у $45,2\%$ обследованных, АсАТ – у $45,7\%$. Частота изменений АлАТ и АсАТ заметно не отличалась в сравниваемых группах.

Периферическую кровь исследовали в разгар болезни и на спаде клинических проявлений. При анализе результатов исследования периферической крови обращает на себя внимание то, что у детей дошкольного возраста в разгаре достоверно чаще отмечался лейкоцитоз по сравнению со школьниками ($p < 0,05$) и подростками ($p < 0,05$).

У взрослых в тот же период достоверно чаще ($p < 0,001$) по сравнению с детьми выявлялось увеличение сегментоядерных форм по сравнению с дошкольниками и $p < 0,01$ по сравнению со школьниками. Наряду с этим в разгаре заболевания у детей дошкольного возраста чаще ($p < 0,05$), чем у взрослых, отмечалось увеличение СОЭ ($16,2 \pm 2,54\%$ и $7,8 \pm 2,32\%$) соответственно.

На спаде заболевания у детей дошкольного возраста продолжал сохраняться умеренный лейкоцитоз ($8,9 \pm 1,2$), достоверная разница между подростками и взрослыми ($p < 0,01$, $p < 0,02$ соответственно). СОЭ же на спаде заболевания, наоборот, достоверно ниже была у детей дошкольного возраста по сравнению со взрослыми ($10,6 \pm 2,54$ и $19,5 \pm 3,54$ соответственно; $p < 0,05$).

В целом заболевание протекало в среднетяжелой ($44,6 \pm 6,7\%$) и тяжелой ($42,9 \pm 6,6\%$) формах. Среднетяжелая форма преобладала у взрослых (70%) за счет легкой формы, которая не была зарегистрирована в группе взрослых пациентов.

Длительность болезни во всех обследуемых группах была одинаковой – в пределах 13 дней за исключением взрослых, где она составила около 15 дней, очевидно, за счет отсутствия у них легких форм. Продолжительность лечения составила

9,02±0,31 день и у всех завершилась выздоровлением. Разница в длительности лечения больных отдельных групп не выявлена.

Резюмируя изложенное, можно отметить, что сибирский клещевой риккетсиоз у детей протекает в основном по тем же закономерностям, что и у взрослых, но имеет свои особенности, в частности:

- инкубационный период у детей несколько короче, чем у взрослых;

- реакция на присасывание клеща в виде корочки чаще встречается у детей, чем у взрослых, а также регионарный лимфаденит заметно чаще выражен у детей;

- у детей дошкольного возраста сравнительно чаще отмечается гепатомегалия;

- среднетяжелая форма заболевания более характерна для лиц зрелого возраста;

- в разгаре заболевания в отличие от других возрастных групп, у детей дошкольного возраста преобладают лейкоцитоз и высокая СОЭ;

- в разгаре заболевания в формуле крови у детей реже имеет место относительное увеличение сегментоядерных нейтрофилов;

- на спаде заболевания у детей дошкольного возраста чаще отмечается лейкоцитоз по сравнению с подростками и взрослыми;

- СОЭ более высокая на спаде заболевания у взрослых по сравнению с детьми дошкольного возраста.

Сравнительная характеристика КР у серопозитивных и серонегативных больных

Имеются сведения о существенных внутривидовых отличиях отдельных штаммов *R. sibirica* по вирулентным и антигенным свойствам (Tarasevich et. al., 1976; Макарова, 1978; Рудаков и др., 1998; 2001). В очагах клещевого риккетсиоза наряду с *R. sibirica* циркулируют риккетсии с не установленной для человека патогенностью. Они выделяются из тех же видов клещей, что и *R. sibirica*, и возможно их одновременное нахождение в отдельных экземплярах переносчиков (Рудаков и др., 2005). Взаимодействие риккетсий в организме разных видов

клещей, влияние особенностей среды на переносчиков пока не ясны, так же как не известны и клинические аспекты штаммовых отличий *R. sibirica*.

Вместе с тем результаты наблюдений (Оберт и др., 1998; Рудаков и др., 1998; Аитов, 2004) свидетельствуют о беспрецедентном росте заболеваемости клещевым риккетсиозом и увеличении среди заболевших серонегативных лиц по результатам РСК с коммерческими отечественными антигенами.

Имеются сообщения о некоторых изменениях клинического течения болезни (Ковальский, 1998) и возможности циркуляции в очагах КР возбудителей других заболеваний, схожих по клинике с клещевым риккетсиозом, что послужило причиной сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей у больных клещевым риккетсиозом с различным иммунным ответом.

Под наблюдением находилось 94 больных, лечившихся в клинике детских инфекционных болезней с диагнозом клещевой риккетсиоз. Все пациенты обследованы серологически помимо клещевого риккетсиоза на КЭ и ИКБ. Забор крови производился с учетом периода болезни на первой – начале второй и на 2–4-й неделе заболевания. Учитывался рост специфических антител в динамике наблюдения.

Из 271 больного, поступившего в клинику с диагнозом клещевой риккетсиоз, было выделено 94 пациента, у которых результаты лабораторного обследования на клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы и, частично, на эрлихиозы и анаплазмоз оказались отрицательными. Сыворотки всех больных в динамике заболевания исследовались в РСК на наличие антител к антигену *R. sibirica*. По результатам РСК пациенты разделились на две группы – на основную группу (38 человек) с отрицательными результатами и группу сравнения (56 человек) с серологически подтвержденным КР.

Половой состав больных в сравниваемых группах оказался одинаковым: мужчины в основной (первой) группе составили $55,2 \pm 8$ %, во второй – $53,5 \pm 7$ %.

Среди больных с наличием сероконверсии к риккетсиозному антигену (группа сравнения) преобладали дети ($71,4 \pm 6$ %), в то время как в первой группе их было явно мень-

ше ($47,4 \pm 8$ %; $p < 0,05$). Тем не менее, согласно ранее осуществленному анализу, возраст в целом не оказывал существенного влияния на клинику КР.

Болезнь, независимо от результатов серологического обследования, протекала, в общем, типично с наличием первичного аффекта в месте входных ворот и регионарного лимфаденита, макуло-папулезной сыпью, увеличением у части больных печени и/или селезенки, иногда гиперемией кожи, инъекцией склер и, как правило, умеренным токсическим синдромом. Все это в сочетании с сезоном заболевания и наличием у подавляющего большинства (98,6 %) факта присасывания клеща позволяло всем больным выставить клинический диагноз «клещевой риккетсиоз».

При сравнении учитывались длительность инкубации и болезни, характер местной реакции на присасывание клеща, частота и выраженность симптомов интоксикации, изменения со стороны кожи и слизистых, наличие гепатолиенального синдрома. Фиксировали дату заболевания, локализацию «входных ворот», возраст заболевших, пол, длительность болезни и лечения, сроки госпитализации с момента заболевания, тяжести болезни (табл. 2.11).

Инкубационный период в сравниваемых группах достоверно не отличался (5,9 и 5,7 дня соответственно) $p > 0,05$. Место присасывания клеща у больных обеих групп более чем в половине случаев локализовалось на голове и шее, реже – на туловище и конечностях. В целом у больных сравниваемых групп первичный аффект встречался в 98,9 % случаев, причем один больной с отсутствием данного признака относился к группе сравнения.

Первичный комплекс в виде корочки, инфильтрата, регионарного лимфаденита не всегда был представлен всеми его признаками и в целом отсутствовал лишь у одного больного второй группы.

Наличие корочки на месте присасывания клеща у серонегативных больных встречалось у $76,3 \pm 7$ %, у серопозитивных – $83,9 \pm 5$ %; инфильтрат имел место гораздо реже: у лиц с отсутствием сероконверсии в $34,2 \pm 8$ % случаев, у лиц с сероконверсией – в $30,3 \pm 6$ %. Так же часто, как и наличие корочки,

регистрировался регионарный лимфаденит: у серонегативных – в $78,9 \pm 7$ % случаев, у серопозитивных – в $89,2 \pm 4$ %. Сравнение частоты этих признаков не выявило достоверной разницы в анализируемых группах.

Таблица 2.11

Показатели основных клинических признаков у серонегативных и серопозитивных больных клещевым риккетсиозом

Признак	В целом		Серонегативные больные (основная группа)		Серопозитивные больные (группа сравнения)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
<i>Всего больных</i>	94		38		56	
1. Возраст: удельный вес детей, %	72	76,6±5,0	27	71,1±8,7	45	80,4±5,9
2. Длит-ть инкубации в дн.	84	5,8±0,4	33	5,9±0,6	51	5,7±0,5
3. Первичный аффект	93	98,9±1,1	38	100	55	98,2±1,8
3.1. Корочка %	76	80,9±4,5	29	76,3±7,9	47	83,9±5,4
3.2. Инфильтрат %	30	31,9±8,5	13	34,2±13,2	17	30,3±11.1
4. Регионар. лимфаденит, %	80	85,1±4,0	30	78,9±7,4	50	89,2±4,4
5. Токсический синдром						
5.1. Температура, дн.	92	4,7±0,7	36	4,5±0,3	56	4,8±0,3
5.2. Сред. макс. т-ра	92	38,9±0,1	36	38,9±0,1	56	38,8±0,2
5.3. Головная боль, %	48	51,1±7,2	21	55,3±10,8	27	48,2±9,6
5.4. Слабость, %	83	88,3±3,5	32	84,2±6,4	51	91,0±4,0
5.5. Сниж. аппетита, %	33	35,1±8,3	8	21,1±14,4	25	44,6±9,9
6. Сыпь						
6.1. Срок появления, дн.	88	3,1±0,2	34	2,9±0,3	54	3,3±0,3
6.2. Длительность, дн.	89	7,9±0,3	34	8,9*±0,5	55	7,4*±0,4
7. Склерит, %	21	22,3±9,1	8	21,0±14,4	13	23,2±11,7
9. Увеличение печени, %	35	37,2±8,2	10	26,3±13,9	25	44,6±9,9
10. Увелич. селезенки, %	3	абс.	-	-	3	абс.
11. Длит-ть б-ни, дн.	92	13,4±0,3	36	12,8±0,47	56	13,9±0,5

Другим типичным и наиболее частым признаком являлась сыпь. Сыпь раньше появлялась у серонегативных лиц (2,9 дня), чем у лиц с сероконверсией (3,3 дня).

В большинстве случаев сыпь носила пятнисто-папулезный характер и почти всегда обнаруживалась на туловище, часто – на коже конечностей. На лице сыпи не было. Достоверной разницы в локализации и характере сыпи в сравниваемых группах

не выявлено. Сыпь в среднем сохранялась $7,9 \pm 0,34$ дня, причем у серопозитивных лиц (группа сравнения) исчезала на 1,5 дня раньше по сравнению с серонегативными (основная группа). Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Склерит встречался с одинаковой частотой в обеих группах ($21,0 \pm 7$ и $23,2 \pm 6$ % соответственно).

Симптомы интоксикации разной степени выраженности отмечались в обеих группах. Практически у всех пациентов регистрировалось повышение температуры тела от субфебрильной до 40 °C (в среднем $38,9 \pm 0,05$). В сравниваемых группах достоверной разницы в выраженности лихорадки не было ($38,9$ и $38,8$ °C соответственно, $p > 0,05$). Лихорадка в среднем продолжалась $4,7 \pm 0,72$ дня и в сравниваемых группах была приблизительно одинаковой ($4,5 \pm 0,32$ и $4,8 \pm 0,3$ соответственно, $p > 0,05$). У серонегативных лиц несколько чаще повышение температуры сопровождалось головной болью, а у больных контрольной группы – слабостью.

Достоверно чаще ($p < 0,02$) в группе сравнения отмечалось снижение аппетита ($44,6 \pm 7$ % против $21,1 \pm 7$ %). В разгаре заболевания у $37,2$ % больных выявлялась гепатомегалия и у $3,2$ % – увеличение селезенки. При сравнении гепатомегалия достоверно чаще встречалась у серопозитивных лиц ($44,6 \pm 7$ % против $26,3 \pm 7$ %; $p < 0,05$). Увеличение селезенки было только у трех больных с положительными результатами серологического обследования.

При исследовании сыворотки крови на активность печеночных ферментов показатели АлАТ оказались повышенными в целом у $47,2$ %, АсАТ – у $41,2$ % обследованных. Повышение показателя АлАТ наблюдалось у 50 ± 9 % серонегативных больных и у $45,2 \pm 3$ % серопозитивных, повышение показателя АсАТ $31,3 \pm 12$ % и $45,7 \pm 8$ % соответственно.

В целом заболевание в половине случаев протекало в среднетяжелой форме ($52,2 \pm 5$ %). В сравниваемых группах разницы по тяжести заболевания не выявлено ($P > 0,05$).

Длительность болезни в среднем составила $13,4 \pm 0,31$ дня и в сравниваемых группах приблизительно была одинаковой. Заболевание в обеих группах заканчивалось выздоровлением.

Изменения в периферической крови в разгар заболевания в исследуемых группах сводились к нормальному содержанию лейкоцитов ($6,0 \times 10^9/\text{л}$ и $6,2 \times 10^9/\text{л}$, соответственно) (табл. 2.12), относительному увеличению палочкоядерных нейтрофилов (7,04 и 8,9 соответственно) на фоне повышения СОЭ (14,6 и 14,3 соответственно).

Таблица 2.12

Показатели общего анализа крови в разгар заболевания у серопозитивных и серонегативных больных

Показатели	Серонегативные		Серопозитивные	
	n	M± m	n	M± m
День болезни	39	4,9±0,3	24	5,3±0,3
Лейкоциты	38	6,0±0,4	24	6,2±0,4
Эозинофилы	35	1,8±0,2	23	2,5±0,5
Палочкоядерные	38	7,0±1,1	21	8,9±1,5
Сегментоядерные	39	50,4±1,7	24	47,2±2,8
Моноциты	39	4,5±0,5	24	3,7±0,4
Лимфоциты	39	36,1±1,7	24	37,2±2,5
Гемоглобин	39	127,7±1,8	24	133,2±3,3
СОЭ	39	14,6±1,5	24	14,3±1,8

Достоверных различий в изменениях периферической крови в разгар заболевания у серопозитивных и серонегативных больных не было выявлено ($P > 0,05$). На спаде заболевания (8,2 дня у серопозитивных и 5,3 дня – у серонегативных), сохранялось нормальное содержание лейкоцитов и в той, и в другой группах, количество палочкоядерных форм у серонегативных приходило в норму ($2,2 \pm 0,44$), у серопозитивных хотя и снижалось, но сохранялось выше нормы ($4,8 \pm 1,0$). Различия в исследуемых группах достоверны – $p < 0,05$. СОЭ у серонегативных больных снижалась, но не приходила к нормальному уровню, а у серопозитивных СОЭ в среднем становилась еще выше ($16,5 \pm 2,39$) $P > 0,05$ (табл. 2.13).

Таким образом, течение заболевания у серопозитивных и серонегативных лиц, в общем, было схожим, но можно выделить и некоторые отличия.

У пациентов с положительными серологическими реакциями на месте присасывания клеща чаще, чем у серонегативных, выявлялась корочка ($83,9 \pm 5$ % и $76,3 \pm 6$ %), также регионарный

лимфаденит почти на 10% чаще встречался у серопозитивных больных (89,2±4 % и 78,9±7 % соответственно).

Таблица 2.13

**Показатели общего анализа крови на спаде заболевания
у серонегативных и серопозитивных больных**

Показатели	Серонегативные		Серопозитивные		P
	n	M± m	n	M± m	
День болезни	17	8,2±0,7	12	5,3±0,6	
Лейкоциты	17	6,7±0,6	12	6,6±0,6	
Эозинофилы	17	2,0±0,3	11	1,5±0,2	
Палочкоядерные	17	2,2±0,4*	11	4,8±1,0*	p<0,05
Сегментоядерные	17	51,6±1,8	12	55±2,3	
Моноциты	17	4,2±1,0	12	3,3±0,9	
Лимфоциты	17	40±2,4	12	36±2,2	
Гемоглобин	17	131,5±3,9	12	139,8±5,5	
СОЭ	17	16,5±2,4	12	11,8±2,7	

Сыпь на 1,5 дня раньше появлялась у серонегативных, а исчезала, наоборот, позднее по сравнению с серопозитивными лицами (8,9±0,48 и 7,4±0,44 дня соответственно, p<0,05).

Симптомы интоксикации в виде головной боли на 7 % чаще проявлялись у серонегативных, слабость чаще встречалась у серопозитивных (91,0±4 % у серопозитивных, 84,2±6 % – у серонегативных), так же как и снижение аппетита (44,6±7 % и 21,1±7 % соответственно, p<0,02).

Гепатомегалия на 18 % чаще (p<0,05) выявлялась у серопозитивных лиц, а увеличение селезенки встречалось только у пациентов с положительными серологическими реакциями. Увеличение активности АСТ также на 14 % чаще отмечалось у серопозитивной группы.

На спаде заболевания у серопозитивных лиц в периферической крови сохранялся повышенный уровень палочкоядерных форм (2,2±0,44 у серонегативных, 4,8±1,0 – у серопозитивных) p<0,05.

*Анаплазмозы в очагах клещевого риккетсиоза
в Алтайском крае*

На территории Алтайского края на фоне роста заболеваемости клещевым риккетсиозом часть случаев серонегативного клещевого риккетсиоза была верифицирована с использованием

реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) как гранулоцитарный анаплазмоз (Рудаков и др., 2000).

Эрлихии и анаплазмы известны как возбудители заболеваний животных около ста лет. На медицинскую их значимость обратили внимание относительно недавно. Исследование по двум ее наиболее известным формам – моноцитарному эрлихиозу (МЭЧ) и гранулоцитарному анаплазмозу (ГАЧ) были начаты в США в последние десятилетия XX века, установлена их роль в медицине и природно-очаговый характер.

Можно считать достаточно вероятным распространение возбудителя ГАЧ в России в пределах всего ареала клещей *I. persulcatus*, с возможными эпидемическими проявлениями очагов этой инфекции (Рудаков, Оберт А.С., Шпынов, 2005). Несомненна необходимость дифференциации случаев ГАЧ от других распространенных клещевых инфекций – прежде всего с клещевым риккетсиозом, так как клиника этих заболеваний схожа. Исходя из этого представляет определенный интерес, с точки зрения дифференциальной диагностики, сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных клещевым риккетсиозом и гранулоцитарным анаплазмозом человека.

При обследовании больных, поступивших в клинику детских инфекций с диагнозом клещевой риккетсиоз, сероконверсия к анаплазмам выявлена у 16 обследованных, при этом признаки микст-инфекции отмечены у половины (8 человек) этих лиц и нередко (у пяти из восьми человек) с одновременным дополнительным обнаружением антител к двум и даже трем возбудителям. Анаплазмоз наиболее часто сочетался с ИКБ (семь чел.), КЭ (у пятерых) и лишь в одном случае с КР.

Принимая во внимание частое (в половине случаев) сочетание анаплазмоза с другими клещевыми зоонозами, для корректности дальнейшего клинического анализа было предпринято сравнение основных клинико-лабораторных показателей у больных с моно- и микст-инфекцией (табл. 2.14). Сопоставление более 20 признаков не выявило в подавляющем большинстве принципиальных отличий. Так, длительность инкубационного периода в сравниваемых группах больных составляла в среднем $5,0 \pm 0,8$ и $5,2 \pm 0,9$ дня.

Не было статистически достоверных отличий в частоте и выраженности признаков токсического синдрома, сыпи, первичного аффекта в месте присасывания клеща, гепатолиенального синдрома. Лишь по критерию Фишера чаще при микст-инфекции выявлялся склерит, а средняя активность АлАТ была ниже, чем у больных с моно-инфекцией ($p < 0,05$), при равном количестве пациентов с повышенным АлАТ в группах сравнения. Полученные результаты позволили в дальнейшем при описании клиники объединить больных с анаплазмозом в единую группу.

Таблица 2.14

Частота и длительность клинико-лабораторных признаков у больных анаплазмозом с моно- и микст-инфекцией (n=16)

Признаки	Моноинфекция		Микст-инфекция		p
	n	M ± m	n	M ± m	
Длительность инкубация, дн.	3	5,0±1,0	6	5,2±0,9	
Длительность б-ни, дн.	7	10,4±0,7	8	11,3±0,5	
День госпитализации, дн.	7	4,0±0,5	8	4,1±0,4	
Длительность лечения, дн.	7	6,1±0,9	8	7,2±0,8	
Лихорадка: её наличие, %	8	100 – 12,5	8	100 – 12,5	
– длительность, дн.	7	5,1±0,5	8	5,9±0,4	
– максимал. т-ра, °С	7	38,9±0,1	8	38,8±0,1	
Наличие: головной боли, %	2	28,6±17,6	1	12,5±12,5	
– слабость, %	6	85,7±14,3	8	100 – 12,5	
– сниж. аппетита, %	2	28,6±17,6	2	25±15,7	
Сыпь: её наличие, %	5	71,4±18,3	6	75±15,7	
– день появления	5	3,5±0,7	6	3,5±0,5	
– длительность, дн.	5	8,0±0,9	6	7,5±0,7	
Изменения в месте «входных ворот»:					
– темная корочка, %	5	71,4±18,3	3	37,5±17,5	
– инфильтрат, %	2	28,6±18,1	2	25,0±15,7	
– лимфаденит, %	7	88,0±12,0	4	50,0±18,8	
Наличие склерита, %	0		2	25±15,7	
– гепатомегалии, %	3	42,8±19,8	4	50±18,8	
– спленомегалии, %	0		0		
Увеличения активности АлАТ, %	2	33,3±20,7	1	16,7±16,7	
Увеличения активности АсАТ, %	5	100 – 20	6	100 – 7	
Активность АлАТ, моль/л	6	0,96±0,13	7	0,67±0,05	
АсАТ, моль/л	5	0,69±0,09	6	0,53±0,002	

С учетом серологического обследования было сформировано две группы: первая группа – больные с подтвержденным СКР, вторая группа – с подтвержденным анаплазмозом. Первая

группа состояла из 56, вторая – из 16 человек. Наблюдались преимущественно дети и в той, и в другой группе (табл. 2.15). В группе СКР дети составили 80,4 %, в группе с анаплазмозом – 87,5 %.

Место присасывания клеща у больных обеих групп более чем в половине случаев локализовалось на голове и шее ($67,1 \pm 7\%$ и $57,1 \pm 14\%$ соответственно), реже – на туловище ($26,7 \pm 6\%$ и $14,3 \pm 10\%$), только на нижних конечностях место присасывания встречалось у больных КР, также в этой группе у двух человек были множественные укусы и у одного больного отсутствовал первичный аффект. В целом достоверной разницы по месту присасывания клеща в анализируемых группах не было выявлено.

Таблица 2.15

Распределение больных КР с анаплазмозом по возрасту

Возраст	КР		Анаплазмоз	
	п	%	п	%
Дошкольный 0–6 лет	19	$33,9 \pm 10,9$	7	$43,8 \pm 18,8$
Школьный 7–14 лет	26	$46,4 \pm 9,8$	7	$43,8 \pm 18,8$
Взрослые	11	$19,6 \pm 12,0$	2	абс.
Всего	56	100	16	100

У больных КР чаще на месте присасывания клеща обнаруживалась корочка, по сравнению с группой больных анаплазмозом, $p < 0,01$. Регионарный лимфаденит практически с одинаковой частотой ($89,2 \pm 5\%$ и $81,3 \pm 10\%$) встречался в обеих группах. Инфильтрат отмечался реже, и достоверной разницы в частоте этого признака в сравниваемых группах не выявлено ($30,3 \pm 6$ и $25 \pm 11\%$ соответственно).

Удельный вес взрослых в сравниваемых группах достоверно не различался ($19,6 \pm 5$ и $12,5 \pm 9$ соответственно). Достоверных различий в сроках госпитализации в анализируемых группах не было выявлено. Больные КР в среднем были госпитализированы на $4,6 \pm 0,37$, больные анаплазмозом – на $3,9 \pm 0,81$ день с момента заболевания, $p > 0,05$.

Инкубационный период достоверно не отличался в сравниваемых группах: первая группа – $5,7 \pm 0,47$, вторая – $5,0 \pm 0,87$ дней соответственно (табл. 2.16).

Сыпь в группе КР встречалась в $98,2 \pm 2\%$, а у больных анаплазмозом всего в $75 \pm 11\%$ случаев. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Появлялась сыпь в первой группе на $3,3 \pm 0,28$, во второй – на $3,5 \pm 0,67$ день заболевания. Достоверной разницы в сроках появления сыпи не выявлено. По характеру сыпи в группе КР на 30 % чаще встречалась пятнисто-папулезная сыпь ($p < 0,02$) по сравнению с группой больных анаплазмозом. Полиморфная сыпь встречалась только у больных КР.

Таблица 2.16

Основные клинико-лабораторные признаки больных КР и анаплазмозом

Признаки	КР		Анаплазмоз		P
	n (56)	M \pm m	n (56)	M \pm m	
1. Длительность инкубация, дн.	51	5,7 \pm 0,5	8	5,0 \pm 0,9	
2. День госпитализации, дн.	56	4,6 \pm 0,4	16	3,9 \pm 0,8	
3. Длит-ть б-ни, дн.	56	13,9 \pm 0,5*	16	10,6 \pm 1,1*	<0,01
4. Интоксикация: дл-ть т-ры, дн	56	4,8 \pm 0,3	16	5,3 \pm 0,8	
– максимал. т-ра, °C	56	38,8 \pm 0,2	16	38,8 \pm 0,2	
– головная боль, %	27	48,2 \pm 9,6	3	18,8 \pm 5,2*	<0,02
– слабость, %	51	91,0 \pm 3,8	15	93,8 \pm 3,2	
– сниж. аппетита, %	25	44,4 \pm 6,6	4	25,0 \pm 5,8	
5. Сыпь: ее наличие, %	55	98,2 \pm 1,8*	12	75,0 \pm 5,8*	<0,05
– день появления	55	3,3 \pm 0,3	12	3,5 \pm 0,7	
– длительность, дн.	55	7,4 \pm 0,4	12	7,5 \pm 0,9	
6. Изменения в месте «входных ворот»:					
– наличие корочки, %	47	83,9 \pm 4,9*	7	43,8 \pm 6,6*	<0,01
– инфильтрат, %	17	30,3 \pm 6,1	4	25,0 \pm 5,8	
– лимфаденит, %	50	89,2 \pm 4,1	13	81,3 \pm 5,2	
– первичный комплекс, %	11	19,6 \pm 5,3	2	12,5 \pm 4,4	
7. Другое:					
– склерит, %	13	23,2 \pm 5,6	3	18,8 \pm 5,2	
– гепатомегалия, %	25	44,6 \pm 6,5	8	50,0 \pm 6,7	
– спленомегалия, %	3	абс.	0	0	
8. Длительность лечения, дн.	55	8,9 \pm 0,3	14	7,6 \pm 0,8	

Отсутствие сыпи у больных анаплазмозом отмечалось на 23,2 % чаще, чем у больных КР ($p > 0,05$). По длительности сыпи достоверной разницы в анализируемых группах не было выявлено ($7,4 \pm 0,44$ и $7,5 \pm 0,93\%$). Склерит выявлялся у $23,2 \pm 6\%$ больных КР и у $18,8 \pm 10\%$ больных анаплазмозом. Несмотря на

это, статистически достоверной разницы в частоте данного признака не выявлено ($p > 0,05$).

Симптомы интоксикации отмечались в обеих группах. У всех пациентов регистрировалось повышение температуры тела от субфебрильной до 40°C . В сравниваемых группах достоверной разницы в средней максимальной температуре не было ($38,8 \pm 0,18$ и $38,8 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$).

Длительность лихорадки у больных КР составила $4,8 \pm 0,3$, у больных анаплазмозом – $5,3 \pm 0,84$ дня ($p < 0,05$). Почти на 30 % чаще в группе КР повышение температуры сопровождалось головной болью. Разница статистически достоверна ($p < 0,02$). Чаще, но без достоверной разницы $p < 0,05$, в первой группе отмечалось снижение аппетита. Слабость регистрировалась достаточно часто в обеих группах ($91,0 \pm 4$ и $93,8 \pm 6$ % соответственно). В разгар заболевания практически с одинаковой частотой ($44,6 \pm 7$ и 50 ± 13 %) в обеих группах выявлялась гепатомегалия. Увеличение селезенки ($5,3 \pm 3$ %) встречалось только в группе больных КР.

При исследовании крови на активность ферментов (АлАТ и АсАТ) в разгар заболевания количество больных с повышенной АлАТ в сравниваемых группах было статистически равнозначно, в отличие от АсАТ, которая достоверно ($p < 0,02$) чаще оказалась повышенной у пациентов с анаплазмозом. Уровень активности ферментов был умеренный и не превышал норму более чем в 1,5–2 раза.

В целом по выраженности клинических симптомов болезней в сравниваемых группах протекала практически одинаково. Так, среднетяжелая форма составляла около 50 %, а тяжелая – приблизительно 25 % независимо от этиологии заболевания.

Длительность болезни в группе лиц с анаплазмозом на три дня была короче по сравнению с группой КР ($13,9 \pm 0,53$ – в группе КР, $10,6 \pm 1,08$ дня – в группе анаплазмоза). Разница статистически достоверна – $p < 0,01$.

Изменения в периферической крови в разгар заболевания в анализируемых группах сводились к нормальному содержанию лейкоцитов ($6,1 \pm 0,40$ % и $5,7 \pm 0,51$ %) (табл. 2.17), относительному увеличению палочкоядерных нейтрофилов ($7,0 \pm 1,14$

и $8,3 \pm 1,46$ % соответственно) и повышению СОЭ ($14,6 \pm 1,53$ и $17,3 \pm 2,8$ %).

Достоверных различий в изменениях периферической крови в разгар заболевания у больных КР и анаплазмозом не было выявлено. На спаде заболевания ($8,7 \pm 0,68$ у больных КР и на седьмой день – у больных анаплазмозом) сохранялось нормальное содержание лейкоцитов в обеих группах ($6,7 \pm 0,58 \times 10^9/\text{л}$ и $6,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). СОЭ у больных анаплазмозом снижалось до нормы (6,0), а у больных КР в среднем становилось выше ($16,5 \pm 2,39$). О достоверной разнице говорить не приходится, так как в группе анаплазмоза на спаде заболевания был всего один больной.

Таблица 2.17

Показатели общего анализа крови в разгар заболевания у больных КР и анаплазмозом

Показатели	КР (n=39)	Анаплазмоз (n=14)
	М± m	М± m
День болезни	$4,9 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,7$
Лейкоциты	$6,0 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,5$
Эозинофилы	$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,6$
Нейтрофилы:		
– палочкоядерные	$7,0 \pm 1,1$	$8,3 \pm 1,5$
– сегментоядерные	$50,4 \pm 1,7$	$49,8 \pm 5,1$
Лимфоциты	$36,9 \pm 1,5$	$34,7 \pm 5,2$
Моноциты	$4,5 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,7$
СОЭ	$14,6 \pm 1,5$	$17,3 \pm 2,8$
Гемоглобин	$127,7 \pm 1,8$	$120,4 \pm 3,7$

Длительность лечения в сравниваемых группах составляла $8,9 \pm 0,31$ у больных КР и $7,6 \pm 0,82$ дня – у больных анаплазмозом. Статистически значимой разницы не было выявлено ($p > 0,05$). Левомецетин использовали в качестве этиотропной терапии у больных КР в 94,6 %, в группе анаплазмозов – всего у 43,8 % больных ($p < 0,001$). В обеих группах заболевание заканчивалось выздоровлением.

Таким образом, в очагах КР Алтайского края наряду с клещевым риккетсиозом встречается ряд заболеваний, схожих по клинико-эпидемиологическим признакам. Одним из них является ГАЧ – болезнь человека, впервые нами серологически верифицированная на территории Западной Сибири, включая

Алтайский край, и на севере Республики Казахстан (Рудаков и др., 2001; Rudakov et al, 2005).

Общим для гранулоцитарного анаплазмоза человека и клещевого риккетсиоза является реакция в месте присасывания клеща, макуло-папулезная сыпь и интоксикация. Эта схожесть дополняется циркуляцией возбудителя ГАЧ в природных очагах, где иксодовые клещи являются переносчиками этих заболеваний.

Отсутствие эрлихиоза среди обследованных, по всей вероятности, связано с тем, что КР передается клещами рода *Dermacentor*, в то время как эрлихии обнаружены в Алтайском крае только в клещах *I. persulcatus*. При сравнении и анализе клинической картины КР и ГАЧ у обследованных больных в целом установлена схожесть клинического течения этих инфекций, однако выявлены и некоторые различия:

- у больных КР чаще на месте присасывания клеща выявлялась корочка – в $83,9 \pm 5$ % против $43,8 \pm 13$ у больных анаплазмозом ($P < 0,01$).

- почти на 20 % чаще у больных КР встречалась сыпь по сравнению с больными анаплазмозом ($P < 0,05$).

- из симптомов интоксикации в группе больных КР головная боль на 30 % чаще отмечалась по сравнению с больными анаплазмозом ($P < 0,02$).

- уровень АсАТ в группе больных анаплазмозом достоверно чаще ($P < 0,02$) был повышен в сравнении с группой КР.

- длительность заболевания в группе анаплазмоза на три дня была короче по сравнению с группой КР ($P < 0,01$).

- у больных КР чаще, чем у больных анаплазмозом, отмечалась папулезная сыпь, почти на 30 % ($P < 0,02$).

Диагноз и дифференциальный диагноз

Распознавание клещевого риккетсиоза основывается на анализе клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. При определенном опыте диагноз типичных форм не вызывает каких-либо затруднений. Большое значение при этом имеют наличие первичного аффекта, общих симптомов интоксикации, появление на второй-четвертый день болезни

розеолезно-папулезной сыпи в сочетании с нередким гепатолуэнальным синдромом.

При постановке диагноза важным является учет и анализ эпидемиологических данных: эндемичность местности проживания больного, весенне-летний либо осенний сезон, факт присасывания клеща накануне или за 2–3 недели до появления лихорадки. При отрицании контакта с клещом необходимо выяснить возможность его заноса в жилище, в том числе домашними животными. Иногда больные, не фиксируя внимания на присасывании клеща, даже упорно отрицая его, указывают на первичный аффект («шишка»). В других случаях для его выявления требуется тщательный осмотр кожных покровов с учетом излюбленной локализации места присасывания клещей: волосистая часть головы, естественные складки, область воротника и пояса одежды.

Первичный аффект – не только ранний, но и наиболее длительный симптом болезни, исчезающий лишь через 2–3 недели с момента его появления. Следует также обратить внимание на то, что гнойное воспаление на месте присасывания клеща нетипично для клещевого риккетсиоза и, как правило, является результатом инфицирования ранки извне или неумелого снятия клеща, когда его фрагмент остается в коже человека.

Розеолезно-папулезная сыпь появляется в типичных случаях на второй-четвертый день болезни на высоте токсического синдрома. Иногда при редких тяжелых формах могут иметь место петехии. Сыпь вначале появляется на конечностях, затем может распространиться на туловище, реже – на лицо, шею и даже на ладони и подошвы. Отсутствие зуда и других каких-либо неприятных ощущений, кроме, возможно, легкой болезненности при надавливании, также характерно для сыпи при клещевом риккетсиозе. Имеется определенная закономерность высыпания: первые элементы появляются на конечностях, вначале они преимущественно розеолезные, со временем выявляются папулы. К четвертому-пятому дню сыпь пурпурно-красная, позднее становится бурой и переходит в пигментацию. Сыпь исчезает вначале на лице и

туловище, а затем на конечностях. В поздние сроки возможно отрубевидное шелушение.

Из методов лабораторной диагностики в настоящее время более широко применяется РСК, реже – РНИФ. В клинической практике исследуются парные сыворотки с интервалом 5–7 дней. Антитела появляются в крови больных с 10-го по 11-й день болезни, достигают своего максимума к концу третьей – началу четвертой недели заболевания, в дальнейшем их титр снижается. Комплементфиксирующие антитела в минимальных титрах (1:10, 1:20) сохраняются в течение 3–5 лет.

Дифференциальный диагноз должен предусматривать исключение эпидемического (вшивого) сыпного тифа либо болезни Брилля, тифо-паратифозных заболеваний, псевдотуберкулеза, гриппа и пневмонии. Следует также учитывать другие природно-очаговые болезни: клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы.

Лечение

Больные клещевым риккетсиозом подлежат обязательной госпитализации. Режим больных в остром периоде постельный. В качестве этиотропных средств применяются антибиотики тетрациклинового ряда, можно назначать левомецетин. Препараты даются в средних дозах, курс лечения обычно составляет пять дней. Как правило, уже через 1–1,5 суток состояние больных заметно улучшается, показанием к отмене антибиотиков является нормальная температура в течение двух суток.

При резко выраженных явлениях интоксикации, особенно у больных пожилого возраста, – внутривенно капельно 5 % раствор глюкозы с 5% аскорбиновой кислотой. Обнаружение признаков поражения сердечно-сосудистой системы является показателем к назначению эфедрина, адреналина, кофеина и пр. При выраженной головной боли необходимы анальгетики, а при бессоннице – снотворные и успокаивающие. Учитывая возможные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и медленное восстановление сосудистого тонуса, больным показан постельный режим и после нормализации

температуры в течение пяти дней, а выписка осуществляется не ранее десяти дней от начала апирексии.

Основные направления эпидемиологического надзора за риккетсиозами

Важнейшим направлением исследований в отношении облигатно- и факультативно-трансмиссивных природно-очаговых инфекций является установление закономерностей распространения и эпидемического проявления их очагов. Изучение риккетсиозов в Российской Федерации и других странах СНГ имеет давнюю историю, однако как степень их распространения, так и изученности в различных регионах существенно отличаются.

Методологической основой для комплексного изучения природно-очаговых риккетсиозов является система эпидемиологического надзора, ставшего основным направлением деятельности санитарно-эпидемиологической службы по предупреждению инфекционных заболеваний (Беляков, 1980, 1981, 1985).

Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями определяется как система слежения за динамикой эпидемического процесса и влияющими на его качественные и количественные характеристики факторами с целью разработки рациональных, научно обоснованных мер борьбы и профилактики, а также эпидемиологического прогнозирования (Покровский, Ковалева, Семина, 1985). В методическом отношении эпиднадзор основывается на эпидемиологической диагностике (Беляков, 1985).

Б.Л. Черкасский (1983) выделяет в системе эпидемиологического надзора за зоонозами два структурных блока: оперативное слежение за заболеваемостью животных и людей, основной задачей которого является получение оперативной информации об эпизоотолого-эпидемиологической обстановке в целях принятия мер по снижению интенсивности или ликвидации эпидемического и эпизоотического процессов (1); углубленное эпидемиологическое наблюдение за эпидемическим и эпизоотическим процессами, основной задачей которого

является поиск рациональных и высокоэффективных методов профилактики и борьбы с зоонозами (2).

Вопрос о принципах эпидемиологического надзора при природно-очаговых зоонозах представляется весьма актуальным, при этом они должны отражать организационно-методические особенности подхода к изучению конкретной нозологической формы, включающему изучение экологии возбудителя, переносчика и хозяина, параметры основных факторов внешней среды, а также механизм распространения инфекции, что отражено в ряде работ (Черкасский, 1983, 1988; Черкасский и др., 1988, Ладный, 1979).

Бесспорно, что каждая нозологическая форма имеет специфику, связанную со свойствами возбудителя и его экологией, клинико-эпидемиологическими особенностями инфекции у человека и животных. Особенно важно для целей эпиднадзора то, что у них есть эпидемиологические и эпизоотологические особенности.

В связи с этим эпидемиологический надзор за отдельными риккетсиозами осуществляется на основе общих методологических и методических принципов, однако имеет специфику, обусловленную эколого-эпидемиологическими особенностями конкретных нозологических форм (Тарасевич, 1988). Основными направлениями его являются оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, эпидемиологический мониторинг за очаговыми территориями, включая эпидемиологическую разведку и углубленное изучение очагов.

Применительно к облигатно-трансмиссивным риккетсиозам осуществляется слежение за активностью природных очагов, включающее мониторинг переносчиков и других сочленов паразитарных систем, изучение циркулирующих штаммов риккетсий с учетом вариабельности их иммунобиологических свойств, сероэпидемиологические и клинические наблюдения в очагах.

Применительно к клещевому риккетсиозу решение этой проблемы неразрывно связано с совершенствованием системы и методов контроля за очагами, уточнением природных и антропических факторов, определяющих направления их трансформации и разработкой на этой основе эпидемиологических

прогнозов и мероприятий по предупреждению заболеваний. Составной частью программы является мониторинг риккетсий с определением гетерогенности их популяций, совершенствование методов индикации, идентификации и репродукции возбудителей.

С целью повышения эффективности эпидемиологического надзора за клещевым риккетсиозом и другими риккетсиозами группы КПЛ необходимы, в первую очередь, совершенствование методов первичной изоляции, репродукции и идентификации возбудителей, разработка эпидемиологических прогнозов и предупредительных мероприятий.

На основе банка данных, получаемых в результате внедрения программ эпидемиологического надзора, осуществляется эпидемиологическое районирование территорий на зоны высокого, среднего и низкого риска заражения населения. На примере районов Сибири на основе многолетних данных изучения очагов нами разработаны критерии и осуществлена дифференциация эндемичных территорий в отношении клещевого риккетсиоза.

Для этого использовали ряд показателей заражения населения возбудителем клещевого риккетсиоза (среднемноголетние интенсивные показатели на 100 тысяч населения, на 1000 км², повторяемость эпидемического проявления по годам), индивидуальную инфицированность переносчиков по биопробам (табл. 2.18).

Таблица 2.18

Критерии оценки риска заражения населения возбудителем клещевого риккетсиоза

Показатель	Градация показателей риска		
	высокого	среднего	низкого
Среднемноголетние интенсивные показатели на 100 тыс. населения	более 5,0	1,1-5,0	до 1,0
Индекс эндемичности, %	более 30,0	10,1-30,0	до 10,0
Показатель территориальной плотности очагов, 1000 км ²	более 1,0	0,5-1,0	до 0,5
Индивидуальная инфицированность переносчиков, %	более 0,6	0,2-0,6	до 0,2

Как менее объективные не были использованы данные о контактах населения с переносчиками (поскольку они не

дифференцированы по видам иксодид и имеют наибольшие количественные значения в зонах доминирования клещей рода *Ixodes*) и результаты изучения иммунной прослойки у населения (по данным РСК доля позитивных ответов незначительна даже в наиболее напряженных очагах клещевого риккетсиоза в Алтайском и Красноярском краях).

Наиболее высокие показатели риска заражения характерны для районов Горного Алтая, северной лесостепи и типчаково-ковыльной степи Алтайского края.

Совершенствование методов индикации, идентификации и репродукции риккетсий и их использование для мониторинга очагов

В системе эпидемиологического надзора за риккетсиозами существенное значение имеют лабораторные методы исследования, в том числе контроль за штаммами возбудителей и источниками инфекции (Тарасевич, 1988). Мониторинг риккетсий группы КПЛ представляет сложную задачу в связи с отсутствием стандартных достаточно чувствительных и специфичных методов их индикации и идентификации. Среди них наиболее перспективными являются современные методы микроанализа, прежде всего генетические, иммуноферментные, культуры клеток, техника моноклональных антител.

Конструирование и сравнительное испытание иммуноферментных конъюгатов

Последнее десятилетие характеризуется интенсивным развитием современных методов микроанализа при исследовании целого ряда инфекций, в том числе и риккетсиозов. Среди методов микроанализа все более широкое распространение находят различные варианты ИФА, преимуществами которых является высокая чувствительность, специфичность, экономичность и возможность объективного инструментального учета результатов.

Анализ работ отечественных и зарубежных исследователей свидетельствует, что ИФА до настоящего времени применяется преимущественно в экспериментальной работе и, в гораздо

меньшем объеме, – для диагностики риккетсиозов (Яблонская, Кузнецова, 1989). Наибольшее количество исследований посвящено ИФА-методам выявления антирикетсиальных антител (Кузнецова и др., 1985; Gracea et al., 1983; Doller et al., 1984; Горбачев и др., 1989). ИФА-методы выявления риккетсий (их антигенов) нашли пока менее широкое применение. Разработана тест-система для выявления ИФА антигенов кокциелл Бернета (Горбачев и др., 1988). Имеются работы по определению иммуноферментным методом корпускулярных антигенов *R. prowazekii* и *R. sibirica* (Кузнецова и др., 1985; Недялков и др., 1985, 1988; Дробышевская и др., 1989). В США осуществлен цикл работ по изучению с помощью набора моноклональных антител в иммуноблоттинге антигенных характеристик риккетсий группы КПЛ (Anacker et al., 1985, 1987 а, б).

Имуноферментные методы в системе эпидемиологического надзора за риккетсиозами группы КПЛ до настоящего времени не применялись. Отсутствуют сравнительные данные о специфичности и чувствительности конъюгатов для ИФА, приготовленных из иммунного сырья различных видов лабораторных животных для выявления риккетсий группы КПЛ, а также сопоставлении тест-систем ИФА с традиционными методами риккетсиологических исследований.

Использование ИФА для выявления и идентификации риккетсий группы КПЛ целесообразно только при условии достаточно высокой специфичности и чувствительности конъюгатов. Указанное требование в определенной степени сопряжено с необходимостью отработки оптимальных условий получения высокоактивного иммунного сырья из сывороток крови лабораторных животных различных видов с неодинаковой степенью видоспецифичности к риккетсиям группы КПЛ. Наиболее полно вопросы получения гипериммунных сывороток к *R. sibirica* отражены в ряде работ (Яблонская и др., 1985; Яблонская, Тарасевич, 1985). Сыворотки крови животных с высокими титрами антител к риккетсиям группы КПЛ получают при иммунизации овокультурами риккетсий, а также в изогенной системе с использованием длительных схем иммунизации и адьювантами с компонентами микробного происхождения. При этом образуются иммуноглобулины широкого спектра

специфичности, в том числе антижелточные (Яблонская и др., 1985), антитканевые и иногда в титрах, превышающих титры специфических антител, что значительно затрудняет конструирование видоспецифических диагностических препаратов. Указанная проблема частично может быть решена путем отработки оптимальных условий получения иммунного сырья и использования для получения конъюгатов и сенсibilизации «подложки» сывороток крови различных видов животных, учитывая неодинаковую степень их видоспецифичности к риккетсиям (Pickens et al., 1965). Наиболее оптимальным является получение гипериммунных сывороток в изогенной системе с адьювантом без микробных компонентов, поскольку применение овокультур и адьювантов с компонентами микробного происхождения способствует снижению их специфичности.

Основным объектом для получения иммунного сырья были выбраны кролики (Шпынов, Рудаков, 1989, 1991). Сырье от них для конструирования ИФА-конъюгатов получали по разработанной схеме в изогенной системе с использованием адьюванта без микробных компонентов на основе гидроокиси алюминия (два цикла иммунизации, взятие крови – на 15–17-й день после второго цикла). Для иммунизации морских свинок и мышей линии СВА применяли тестикулы морских свинок. Отработаны различные схемы иммунизации мышей линии СВА. Оптимальной оказалась двукратная иммунизация с недельным интервалом (одна – внутримышечная, одна – внутрибрюшинная). Для иммунизации кроликов применяли тестикулярные кроличьи культуры *R. sibirica* (преимущественно авторские штаммы «105/87-Баево» и «107/87-Баево», депонированные в Национальном музее риккетсиальных культур при НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН) и *R. akari* («Тогер»). Тестикулярные культуры получали путем интратестикулярного заражения кроликов овокультурами риккетсий, подвергали лиофилизации или хранили до применения в жидком азоте. Специфичность и антительную активность иммунного сырья проверяли в РСК с антигенами *R. sibirica*, *R. akari*, *R. conorii* и ИФА с конъюгатами «белок А-пероксидаза». Всего получено девять серий кроличьих и 24 серии мышинных сывороток; гипериммунные лошадиные – из Пермского филиала ФГУП «НПО «Микроген».

Наиболее высокими титрами отличались и были использованы для конструирования ИФА-конъюгатов кроличьи и лошадиные гипериммунные сыворотки (титры 1:160–1:2560), остальные (от мышей и морских свинок) отличались менее высокими титрами и их использование оказалось нецелесообразным.

Нами разработана модифицированная методика получения иммунного сырья к риккетсиям группы КПЛ в изогенной системе на кроликах с использованием адьювантов без микробных компонентов на основе гидроокиси алюминия. Полученное сырье использовали как основу для конструирования лабораторно-экспериментальных и экспериментально-производственных серий и соответствующей НТД на тест-систему ИФА для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки.

Гамма-глобулиновые фракции выделяли двукратным высаливанием сульфатом аммония при 50 % насыщения с последующим диализом. Выделение иммуноглобулинов класса G проводили гельфильтрацией на колонке с сефадексом G-200. Для конъюгации отбирали пиковые фракции с активностью в РСК не менее 1:800–1:1600, которые доводили до концентрации белка 15 мг/мл. Конъюгаты IgG с пероксидазой хрена (Rz 2–2,7, НПО «Биолар», Латвия) были получены методом перйодатного окисления с последующим восстановлением боргидритом натрия (Tijssen, Kurstak, 1984). Очистку конъюгатов проводили высаливанием 50 % раствором сульфата аммония с последующим диализом осадка.

Отработаны вакуумно-сублимационная сушка конъюгатов и IgG для сенсibilизации планшет, а также оптимальные условия постановки ИФА (Шпынов, Рудаков, 1989, 1991). Препараты с наполнителем (10 % препарата, 50 % нормальной бычьей сыворотки, 40 % фосфатно-солевого буфера) лиофилизировали на аппарате типа Долинова в режиме 48 час. Всего таким путем получено и подвергнуто последующему изучению 19 опытных серий ИФА-конъюгатов для выявления антигенов риккетсий группы КПЛ.

Активность полученных конъюгатов зависела от качества используемой пероксидазы и антительной активности сывороток. Рабочие разведения конъюгатов, полученных на основе

кроличьего сырья, составляли от 1:200 до 1:2000, лошадиных – от 1:500 до 1:2500. В результате сравнительного испытания установлено, что как чувствительность, так и специфичность тест-систем ИФА в наибольшей степени зависела от видовой принадлежности иммуноглобулинов «подложки» и конъюгата. Оптимальные результаты получены при сочетании кроличьей «подложки» и лошадиного конъюгата.

Отработаны оптимальные условия постановки ИФА для выявления антигенов риккетсий группы КПЛ. Для этого использовали «сэндвич»-вариант метода (Voller et al., 1978). В качестве «подложки» применяли иммуноглобулиновые фракции с активностью в РСК не менее 1:400. Планшеты сенсibilizировали различными разведениями фракций IgG с концентрацией по белку от 0,1 до 100 мкг/мл, оптимальной оказалась концентрация 10 мкг/мл. Методика постановки ИФА описана нами ранее (Шпынов, Рудаков, 1989). Результаты определяли визуально или фотометрически.

В качестве положительного контроля для каждой реакции использовали цельнорастворимый антиген *R. sibirica* для РСК (производства Пермского филиала ФГУП «НПО «Микроген» в качестве отрицательного – гетерологические антигены *R. prowazekii*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti*.

Испытание тест-системы ИФА проведено на антигенах, приготовленных из желточных мешков куриных эмбрионов. Использовали коммерческие цельнорастворимые антигены *R. sibirica*, *R. prowazekii*, *R. mooseri*, *Chlamydia psittaci* и корпускулярный антиген *Coxiella burnetti* второй фазы, а также экспериментальные серии полученных нами по стандартным методикам цельнорастворимых антигенов *R. sibirica* музейных штаммов «К-1», «Нецветаев» и авторских штаммов «105/87», «107/87», «24/86», «54/88», «37/89» (депонированы во Всероссийском музее риккетсиозных культур), *R. conorii* «М-1», *R. canadensis* «2678», *R. akari* «Тогер» и «МК/Каплан», а также корпускулярные антигены *R. sibirica* штаммов «105/87» и «107/87».

Результаты исследований свидетельствуют, что тест-система ИФА работает со всеми использованными цельнорастворимыми антигенами риккетсий группы КПЛ при отрицатель-

ных результатах с гетерологичными антигенами риккетсий группы СТ и лихорадки Ку, хламидий. Более высокие показатели экстинции получены при исследовании антигенов *R. akari* (табл. 2.19).

Таблица 2.19

Результаты исследования цельнорастворимых антигенов риккетсий с использованием иммуноферментной тест-системы для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки

Исследованные антигены риккетсий	Концентрация белка по Лоури	Величина экстинции
<i>R. sibirica</i> «Нецветаев»	10,8	0,477-0,770
<i>R. sibirica</i> «К-1»	8,5	0,371-0,405
<i>R. sibirica</i> «107/87»	–	0,432-0,521
<i>R. sibirica</i> «105/87»	8,3	0,338
<i>R. sibirica</i> «37/89»	9,0	0,553
<i>R. sibirica</i> «11/89»	–	0,720
<i>R. akari</i> «Тогер»	13,6	0,955-1,679
<i>R. akari</i> «МК/Каплан»	9,6	1,186
<i>R. conorii</i> «М-1»	8,5	0,470-0,800
<i>R. prowazekii</i>	–	0,080
<i>Chlamydia psittaci</i>	–	0,100-0,200
<i>Coxiella burnetti</i>	–	0,100

Примечание: «–» – не исследовали.

Следовательно, разработанная тест-система ИФА для выявления антигенов риккетсий группы КПЛ является группоспецифической, обнаруживая цельнорастворимые антигены *R. sibirica*, *R. akari*, *R. conorii* в разведениях от 1:200 до 1:1000 (в зависимости от серии) от его рабочего раствора. В РНГА с иммуноглобулиновым эритроцитарным диагностикумом антиген *R. sibirica* выявляли, как правило, до разведений 1:32–1:64 от рабочего раствора в РСК, т. е. ИФА как минимум в 10–120 раз чувствительнее РНГА при выделении цельнорастворимых антигенов риккетсий группы КПЛ.

В то же время при исследовании в ИФА корпускулярных антигенов *R. sibirica*, содержащих по данным МФА большое количество риккетсий (до ++++), выявлены лишь слабоположительные результаты.

Полученные данные свидетельствуют о том, что тест-система ИФА определяет антигены преимущественно в расстворимой форме. Подтверждением этому является

значительное увеличение уровня экстинции при исследовании в ИФА корпускулярного антигена *R. sibirica*, подвергнутого троекратному воздействию градиента температур (замораживание в жидком азоте с последующим нагреванием при 56°C), в сравнении с необработанным антигеном. Указанная обработка способствует переходу части антигена в растворимую фазу, что делает его доступным для выявления в ИФА.

Необходимо также отметить, что по данным РНГА температурная обработка антигенов в интервале 37–60°C дает резкое снижение гемагглютинирующей активности, а при 60–70 °C вызывает полную инактивацию, в то время как в ИФА эти пробы давали четкий положительный результат.

Результаты сопоставления методов мониторинга риккетсий группы КПЛ и обоснование тактики их применения в очагах клещевого риккетсиоза

На материалах из очагов в Алтайском крае сопоставлены методы индикации и идентификации риккетсий группы КПЛ (биопробы на морских свинках, РНГА, МФА, ИФА) и обоснована тактика применения ИФА для мониторинга очагов клещевого риккетсиоза. Выбор Алтайского края в качестве модельной территории обусловлен высоким уровнем заболеваемости, наличием здесь всех основных ландшафтных типов природных очагов КР и разнообразием видов клещей-переносчиков. В качестве контрольной взята Омская область, свободная по результатам многолетних наблюдений от заболеваний людей этой инфекцией.

В целом по Алтайскому краю в групповых пробах в ИФА исследовано более 7 тысяч иксодовых клещей, их инфицированность *R. sibirica* составила в среднем 1,7 % (от 0,4 % до 43,0 % по отдельным ландшафтным зонам). В то же время риккетсиофорность клещей по данным РНГА по краю составила 0,71 %, в биопробах – 0,52 %. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о соответствии аналогичных данных по зонам в ИФА эпидемиологическим данным (табл. 2.20), что подтверждает связь эпидемической активности очагов КР с инфицированностью переносчиков.

**Сравнительные результаты исследования в ИФА переносчиков
при сопоставлении с заболеваемостью населения клещевым риккетсиозом
в Алтайском крае**

Ландшафтно-эпидемиологическая зона (подзона)	Кол-во исследованных переносчиков	Инфицированность в ИФА, %	Заболеваемость на 100 тыс. жителей, 1990 г.
Типчаково-ковыльная степь	1324	0,39	19,9
Лесостепь	3638	1,04	28,5
Северный Алтай	1316	1,7	36,4
Центральный Алтай	469	14,9	115,3
Западный Алтай	260	43,0	231,5
Юго-Восточный Алтай	210	3,4	15,9
<i>Всего по краю</i>	7217	1,7	29,3

Наиболее высокие показатели инфицированности переносчиков выявлены в зонах Западного и Центрального Алтая, характеризующихся наиболее высокими показателями заболеваемости населения.

Показана возможность скрининга переносчиков с помощью ИФА для последующего выделения штаммов *R. sibirica*. Из пяти положительных по ИФА и РНГА пулов клещей *D. nuttalli* в четырех случаях изолированы штаммы риккетсий, кроме того, один штамм выделен из пробы, отрицательной по РНГА, но положительной в ИФА.

Установлены преимущества ИФА при исследовании большого количества переносчиков в оперативных целях: высокая производительность при достаточной чувствительности, быстрота получения результатов, особенно в сопоставлении с биопробой.

Наиболее результативно применение ИФА, а также других методов микроанализа – МФА и РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом при использовании индивидуальных экземпляров переносчиков. Вместе с тем определение инфицированности клещей в ИФА имеет индикационное значение и не исключает применения традиционных риккетсиологических методов выделения и изучения штаммов риккетсий.

При всех сериях постановок ИФА фоновый уровень экстинции при исследовании клещей был ниже уровня отрицательного (гетерологического) контроля. Высокая информативность позволяет считать иммуноферментный анализ эффектив-

ным методом мониторинга риккетсий. Метод может применяться в системе эпидемиологического надзора для массового скрининга антигенов риккетсий в переносчиках, оперативных целей, отбора проб для последующего выделения штаммов, индикации и групповой идентификации риккетсий.

Разработка приемов повышения чувствительности методов выделения риккетсий

Как свидетельствуют результаты работы, одной из особенностей природных очагов клещевого риккетсиоза в современный период является значительное распространение на урбанизированных территориях штаммов *R. sibirica*, отличающихся невысокой вирулентностью и иммуногенностью для морских свинок. Это требует совершенствования методов первичной изоляции и репродукции риккетсий, прежде всего с использованием различных вариантов культур клеток и стимуляторов репродукции.

В связи с относительно невысоким и нестабильным накоплением риккетсий на традиционных лабораторных моделях (морские свинки, белые мыши, куриные эмбрионы) неоднократно предпринимались попытки использования более чувствительных моделей (культуры клеток) или повышения чувствительности существующих, применяя различные физические и химические факторы.

В 60-е годы для культивирования риккетсий были применены культуры клеток различного происхождения, как первично получаемые, так и перевиваемые (Bozeman et al., 1956; Schaehter et al, 1957; Сомов, Слонова, 1965; Голованова и др., 1968; Кокорин, 1965). В связи с низкой производительностью рутинного метода культур клеток, даже несмотря на более интенсивное накопление риккетсий, по продуктивности и общедоступности преимущественное значение сохраняет выращивание на куриных эмбрионах (Здродовский, Голиневич, 1972).

В целях повышения чувствительности традиционных моделей накопления риккетсий ранее использовали охлаждение, рентгеновское облучение, безвитаминовую диету у животных, циклофосамид и другие цитостатики и др. (Здродовский, Голиневич, 1972). Известно, что риккетсии группы КПЛ наиболее

интенсивно размножаются в условиях пониженного метаболизма клеток хозяина (Stoenner et al., 1962; Красник, 1966), в то время как биологически активные вещества преимущественно усиливают метаболизм клеток. В экспериментальных условиях показано влияние на репродукцию риккетсий кортизона (Price, 1953; Рыбкина, 1961; Яблонская, 1963), дифосфопиридина и коэнзима А (Bovarnick, Allen, 1954, 1957; Gilford, Price, 1955) и др. Работы по изучению изменений репродукции риккетсий под влиянием химических веществ требуют дополнительного обоснования как в направлении поиска более эффективных стимуляторов, так и выяснения механизмов их действия.

В качестве альтернативных вариантов для первичной изоляции *R. sibirica* были использованы куриные эмбрионы, культуры клеток ФЭК, СПЭВ, МК-2 в различных модификациях, включая микрокультуры, химические вещества (кандидаты в стимуляторы репродукции риккетсий): гидрокортизон, инсулин, пиридоксин, фтористый натрий.

Несмотря на более высокую чувствительность в сопоставлении с методом биопробы на морских свинках, первичная изоляция риккетсий на куриных эмбрионах была затруднена в связи со значительной контаминацией переносчиков посторонней микрофлорой. Тем не менее с использованием куриных эмбрионов из пробы клещей *D. nuttalli*, отрицательной в РНГА и положительной в ИФА, выделены штаммы *R. sibirica* «37/89-Горный», «15/91-Красноярск», депонированные во Всероссийском музее риккетсиальных культур НИИЭМ имени Н.Ф. Гамалеи РАМН.

Эксперименты по применению биостимуляторов для повышения репродукции риккетсий проведены на пятисуточных куриных эмбрионах с оценкой степени накопления *R. sibirica* и *R. conorii* в МФА и по методу П.Ф. Здродовского. В качестве предлагаемых стимуляторов репродукции риккетсий испытаны фтористый натрий (1 мг на куриный эмбрион), гидрокортизон (5 мг), инсулин (4 ЕД), пиридоксин (10 мг). Применяли овокультуры *R. sibirica* (штаммы «105/87» и «107/87», *R. conorii* (штамм «МК-1»). Для заражения куриных эмбрионов использованы желточные мешки с относительно небольшим накоплением риккетсий (на + или ++). В качестве основного критерия

взят процент куриных эмбрионов с накоплением риккетсий на ++ и более, поскольку такие желточные мешки используют для получения антигенных препаратов.

Наиболее эффективно влиял на репродукцию риккетсий в развивающихся куриных эмбрионах фтористый натрий. При заражении *R. sibirica* контрольных (без NaF) куриных эмбрионов накопление риккетсий на ++ и более отмечено в 13,0 %, с фтористым натрием, вводимым вместе с овокультурой, – в 44,0 %. При заражении овокультурой *R. conorii* в контрольных (без стимулятора) куриных эмбрионах накопление риккетсий на ++ не отмечено, с NaF – в 16,7 %. Фтористый натрий угнетает метаболизм клеток за счет снижения гликолиза при фосфорилировании (Здродовский, Голиневич, 1972).

По нашим данным он вызывает также удлинение сроков выживания куриных эмбрионов, что, надо полагать, также способствует более эффективному накоплению риккетсий. В доступной нам литературе данных по влиянию фтористого натрия на аккумуляцию *R. sibirica* и *R. conorii* в желточных мешках куриных эмбрионов выявить не удалось.

Методический подход по использованию фтористого натрия для увеличения выхода биомассы риккетсий данных видов на куриных эмбрионах был использован для более эффективного получения цельнорастворимых антигенов штаммов *R. sibirica* «105/87» и «107/87», *R. conorii* «МК-1».

Применение в качестве возможных биостимуляторов инсулина, гидрокортизона, пиридоксина (витамина В₆) в выбранных дозировках не дало выраженного увеличения выхода биомассы риккетсий.

Для повышения эффективности первичной изоляции риккетсий из клещей с помощью культур клеток обрабатывались различные модификации культур клеток МК-2 (в микрокультурах – в лунках планшетов для иммунологических реакций, в пенициллиновых флаконах) и состав культуральных сред, включая биологически активные вещества (дифосфопиридиндинуклеотид, фтористый натрий, гидрокортизон), различные варианты и дозы антибиотиков. В серии экспериментов по отработке методики микрокультур клеток (11 опытов) проведен подбор оптимальной концентрации клеток МК-2 для посадки

на пластиковую микропанель (450–500 тыс. кл. /мл посадочной среды). В опытах по инфицированию клеток были использованы штаммы *R. sibirica* «Нецветаев», «54/88» и «10/91».

Все их предварительно культивировали на куриных эмбрионах, для заражения культуры клеток в лунках планшетов для иммунологических реакций (микрокультура клеток) использовали желточные мешки с накоплением риккетсий на ++ или +++.

Отработаны ростовая и поддерживающая питательные среды (на основе среды Игла).

Проведен подбор доз антибиотиков, не оказывающих существенного влияния на репродукцию риккетсий. В поддерживающую среду добавляли пенициллин, а также его сочетание со стрептомицином, канамицин в концентрациях 100, 200, 500, 1000 и 2000 ЕД/мл (9 опытов). При этом установлено, что выбранные антибиотики в концентрациях от 100 до 1000 ЕД/мл не вызывают заметного торможения репродукции риккетсий и могут быть использованы при первичной изоляции риккетсий из естественно инфицированных переносчиков. Методом микрокультуры было исследовано 425 экземпляров иксодовых клещей.

При этом установлено, что данный способ может использоваться для скрининга переносчиков, экспериментальных работ с риккетсиями, но недостаточно эффективен для первичной изоляции риккетсий. Это связано с возможностью контаминации из лунки в лунку, невозможности перевести на другие модели без предварительного распассирования не менее чем в пяти лунках.

Значительная часть этих недостатков устраняется при использовании метода культуры клеток на покровном стекле в пенициллиновых флаконах: не происходит контаминации проб друг от друга, количество накопленного возбудителя достаточно для переноса на другие модели.

26 флаконов с этой модификацией культур клеток были заражены суспензиями из отдельных экземпляров переносчиков, положительных по данным МФА. Через 7–9 дней инфицированные клетки перепассировались на куриные эмбрионы, в 19 пробах с помощью МФА обнаружены риккетсии.

В серии экспериментов на микрокультуре клеток МК-2 подтверждены ранее полученные на куриных эмбрионах результаты, свидетельствующие о наибольшей эффективности применения для репродукции *R. sibirica* фтористого натрия, установлено стимулирующее влияние на репродукцию риккетсий в культурах клеток гидрокортизона.

На материалах из природных очагов показана перспективность применения гидрокортизона для первичной изоляции слабовирулентных штаммов *R. sibirica* на морских свинках (штаммы «9/89-Сузун», «81/88-Алтай» и др.). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности использования в качестве альтернативных моделей для первичной изоляции и репродукции *R. sibirica* куриных эмбрионов, обработанных фтористым натрием, и морских свинок, обработанных гидрокортизоном.

Полученные данные позволяют считать метод культуры клеток на покровном стекле перспективным для первичной изоляции риккетсий группы КПЛ из отдельных экземпляров переносчиков.

Метод микрокультуры клеток в пластиковых панелях менее пригоден для этой цели, но удобен для изучения влияния различных химических факторов (антибиотики, стимуляторы репродукции и др.).

Полученные результаты свидетельствуют также о перспективности исследований по повышению чувствительности методов первичной изоляции и репродукции риккетсий с помощью биостимуляторов.

Методы микроанализа для идентификации штаммов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки

Для идентификации штаммов риккетсий группы КПЛ из районов Сибири использован комплекс иммунологических и молекулярно-биологических методов. Для группоспецифической идентификации применяли микромодификацию РСК с сыворотками крови морских свинок и цельнорастворимыми антигенами музейных и оригинальных штаммов *R. sibirica*, *R. conorii* и *R. akari* МФА с корпускулярными антигенами (мазки-отпечатки желточных мешков), ИФА, РНГА с иммуногло-

булиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы КПЛ, для видовой идентификации – РСК с сыворотками мышей СВА, рестрикционный анализ ДНК риккетсий.

Получены данные об отличиях активности цельнорастворимых антигенов различных видов риккетсий группы КПЛ, в частности *R. sibirica*, *R. conorii* и *R. akari* в ИФА, РСК и РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом, а также антигенов различных штаммов *R. sibirica* в ИФА (Шпынов, Рудаков, 1991).

Так, несмотря на то что в ИФА положительно реагировали все использованные антигены риккетсий этой группы (т. е. в ИФА осуществлялась группоспецифическая идентификация), наиболее высокие показатели получены с антигенами *R. akari*, близкие результаты – в РСК с сыворотками крови морских свинок (табл. 2.21).

В то же время при исследовании антигенов *R. akari* в РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы КПЛ получены отрицательные результаты в начальных разведениях, в отличие от антигенов *R. sibirica* (титры в РНГА 1:32–1:128), что может использоваться для межвидовой дифференциации. Разработан «Способ дифференциации риккетсий вида *R. akari* от *R. sibirica*» (Рудаков, Шпынов, 1992), позволяющий упростить и ускорить идентификацию штаммов.

Таблица 2.21

Сопоставление результатов титрования цельнорастворимых антигенов в РСК, РНГА и ИФА

Исследуемый антиген	Титр антигена в РСК	Титр антигена в РНГА	Величина экстинкции в ИФА
<i>R. sibirica</i> «Нецветаев»	1:2	1:128	0,477–0,770
<i>R. sibirica</i> «К-1»	1:2	1:128	0,371–0,405
<i>R. sibirica</i> «0107/87-Алтай»	1:2	1:64	0,402–0,521
<i>R. sibirica</i> «11/89-Сузун»	1:2	1:32	0,720
<i>R. akari</i> «Тогер»	1:2–1:4	–	0,955–1,679
<i>R. akari</i> «Каплан»	1:4	–	1,186

Примечание: «–» – отрицательный результат.

С помощью РСК в модификации с набором антигенов риккетсий группы КПЛ и сывороток крови мышей СВА и рестрик-

ционного анализа ДНК риккетсий проведена идентификация восьми штаммов риккетсий из районов Западной Сибири. Все они отнесены к *R. sibirica*, семь из них депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН). В дальнейшем эти данные дополнены результатами изучения ДНК риккетсий этих штаммов (Балаева и др., 1993, 1994). Полученные данные подтверждают принадлежность изученных штаммов к *R. sibirica* и свидетельствуют о высокой консервативности генома этого возбудителя.

2.2. ИЗВЕСТНЫЕ РИККЕТСИОЗЫ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

Лимфангит-ассоциированный риккетсиоз

R. sibirica subsp. mongolotimoniae (штамм HA-91) была изолирована из клещей *Hyalomma asiaticum* в регионе Alashian Внутренней Монголии (Китай) в 1991 г. (Yu X. et al., 1993). Обозначенный как *R. mongolitimoniae*, микроорганизм был идентифицирован как относящийся к *R. sibirica* комплексу (Fournier P.-E., Raoult D., 2009). Филогенетический анализ позволил выделить его в отдельный кластер (подвид), отличающийся от остальных штаммов других подвидов *R. sibirica* (Fournier P.-E., 2006).

Первое заболевание у человека описано в 1996 г. у 63 летнего пациента во Франции (Raoult D. et al., 1996). В последующие годы описано еще 24 подтвержденных случая этой инфекции во Франции, Испании, Португалии, Греции, Египте и Южно-Африканской Республике (Fournier P.-E. et al., 2000, 2005; Pretorius A.M., Birtles R.J., 2004; Psaroulaki A. et al., 2005; de Sousa R. et al., 2006, 2008; Caron J. et al., 2008; Aguirrebeugoa K. et al., 2008; Socolovshi C. et al., 2011; Fleeta-Asin B. et al., 2011; Ibarra V. et al., 2012; Ramos J. et al., 2013).

Клиническими признаками инфекции являются повышенная температура; дискретная, папулезная сыпь; увеличенные регионарные лимфатические узлы, с лимфангитом или без него (рис. 15–17 на цв. вкл.). Хотя инфекция носит мягкий, не фатальный характер, были отмечены такие осложнения, как острая почечная недостаточность и васкулит сетчатки (Psaroulaki A. et al., 2005; Caron J. et al., 2008). У 22 % больных выявляется единичный или множественный первичный аффект, у 55 % обнаруживается увеличение лимфатических узлов, у 44 % – лимфангит (Oteo J.A., Portillo A., 2002).

Эта инфекция при описании семи случаев была названа Fournier P.-E. с соавторами (2005) «Lymphangitis-associated rickettsiosis = LAR» (лимфангит-ассоциированный риккетсиоз). Однако Ramos J. et al. (2013) анализируя имеющиеся случаи

этого риккетсиоза, отметили, что это название едва ли правомочно, поскольку инфекция, вызванная *R. sibirica subsp. mongolotimoniae*, в ряде случаев протекает без лимфангита, а лимфаденопатия и лимфангиты отмечаются и при других риккетсиозах группы КПЛ.

R. sibirica mongolotimoniae изолирована из клещей *H. asiaticum* в 1991 г. (Yu X. et al., 1993), выявлена в клещах *H. truncatum* в Суб-Сахаре (Fournier P.-E. et al., 2005) и клещах *H. anatolicum excavatum* в Греции (Psaroulaki A. et al., 2005). Эти находки свидетельствуют о возможной связи *R. sibirica mongolotimoniae* с определенными видами клещей рода *Hyalomma*.

Положительными на наличие *R. sibirica mongolotimoniae* были также клещи *Rh. pusillus* из Португалии (de Sousa R. et al., 2006), в то время как исследования клещей *H. lusitanicum*, *Rh. sanguineus* и *Rh. bursa* дали отрицательные результаты.

Марсельская (средиземноморская) лихорадка

Марсельская лихорадка – риккетсиоз из группы КПЛ. Впервые эта нозологическая форма выявлена в Тунисе А. Conor, A. Bruch (1910). Типичный первичный аффект на месте присасывания клеща описан в 1925 году в Марселе (Olmer D., 1925). В 30-е годы прошлого века роль коричневого собачьего клеща (*Rhipicephalus sanguineus*) в заражении и сам этиологический агент – *Rickettsia conorii* были описаны (Brumpt E., 1932). Открытие в 1932 г. J. Caminopetros и В. Contos возбудителя марсельской лихорадки, описанного в том же году E. Brumpt, явилось предпосылкой последующего выявления обширной группы клещевой пятнистой лихорадки. Однако еще на протяжении нескольких десятилетий *R. conorii* считался единственным агентом риккетсиозов группы КПЛ в Европе и Африке.

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 на основании мультилокусного анализа (Zhu Y., et al., 2005) предлагается выделить подвиды риккетсий комплекса *R. conorii* и

вызываемые ими отдельные нозологические формы риккетсиозов (средиземноморской лихорадки): *R. conorii* subsp. *conorii* – возбудитель 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 европейской части России выделен и изучен этиологический агент астраханской клещевой пятнистой лихорадки, относящийся к комплексу *R. conorii* – *R. conorii* subsp. *caspiensis* (Макарова В.А., Тарасевич И.В., 1989; Drancourt M. et al., 1992; Raoult D., 1992; Ereemeeva M. et al., 1993 и др.).

Возбудитель марсельской лихорадки *R. conorii* (рис. 18, 19 на цв. вкл.) экологически связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus* (рис. 20 на цв. вкл.), различные фазы развития которых питаются на собаках, мелких млекопитающих, ежах и зайцах.

Клещи рода *Rhipicephalus* являются вектором возбудителя израильской пятнистой лихорадки – «Israeli tick typhus rickettsia» (Goldwasser R.A. et al., 1974). Этиологический агент израильской пятнистой лихорадки – предполагаемый новый вид *R. sharoni* или *R. israeli* (Goldwasser R.A. et al., 1974; Gross M.E. et al., 1982; Sarov B. et al., 1987; Shaked J. et al., 1988; Roux V., Raoult D., 1992; Manor E. et al., 1992) в результате проведенного молекулярно-биологического изучения окончательно был идентифицирован как *R. conorii* subsp. *israelensis* subsp. nov. (Zhu Y., et al., 2005).

В странах Средиземноморского бассейна, на Ближнем и Дальнем Востоке *R. conorii* – этиологический агент марсельской лихорадки, является основным агентом риккетсиозов группы КПЛ. Заболевания этой инфекцией регистрируют в Италии, Испании, Франции, Португалии, Греции, Турции, Румынии, Болгарии, Тунисе, Алжире, Марокко, Ливии, Египте (Olmer D., Olmer J., 1957; Tringali G. et al., 1987; Bacellar F. et al., 1995 и др.).

Средиземноморская лихорадка распространена преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей, в Африке, Индии и Пакистане.

В Африке возбудитель связан с различными видами клещей родов *Hyalomma* (*H. aegyptium*), *Haemaphysalis* (*H. leachi*), *Rhipicephalus* (*R. appendiculatus*, *R. evertsi*, *R. simus*), *Amblyomma* (*A. hebraeum*).

В СССР первые больные марсельской лихорадкой были выявлены в 1936 г. А.Я. Алымовым в Севастополе, что положило начало изучению клещевых риккетсиозов в бывшем СССР. В дальнейшем заболевание выявлено на Черноморском и Каспийском побережьях Кавказа, в Закавказье.

Подробное описание этой инфекции дано в трудах П.Ф. Здродовского и Е.М. Голинович (1956, 1972).

Эпидемиологическое значение имеют 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.

Возбудитель проникает через кожу при укусе инфицированным клещом. На месте внедрения риккетсий развивается характерный для многих заболеваний риккетсиозной этиологии воспалительно-пролиферативный инфильтрат – первичный аффект. Первичный аффект представляет собой участок кожи, в центральной части которого имеется зона некроза диаметром 2–3 мм. Размеры первичного аффекта постепенно увеличиваются и достигают максимальных размеров к началу лихорадочного периода. Через лимфатические пути риккетсии попадают в кровь и внедряются в эндотелий сосудов. Разрушение эндотелия, выход риккетсий и их частичная гибель в сосудистом русле обуславливают развитие эндотоксинемии. Процесс напоминает изменения, наблюдающиеся при других риккетсиозах, однако количество и размеры гранул меньше и воспалительные изменения в них менее выражены (В.В. Малеев, 2005). Перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет. Повторных заболеваний марсельской лихорадкой не наблюдается.

Эндотоксины риккетсий вызывают функциональные и морфологические изменения в нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других системах. В сосудах наблюдаются пролиферация эндотелия, эндо-периваскулярная инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда, развивается распространенный панваскулит. Поражения капилляров кожи проявляются в виде характерной экзантемы (OteoJ. Et al., 2012).

Код по МКБ-10. А77.01. Пятнистая лихорадка, вызванная *Rickettsia conorii*. Выделяют типичные формы, которые подразделяются по степени тяжести на легкую, средней степени и тяжелую. Критерием оценки тяжести служит выраженность интоксикации и лихорадки. К атипичным относят abortивную и инаппарантную (бессимптомную) формы (В.В. Малеев, 2005).

Заболевание впервые описали *Conor, Bruch* в Тунисе в 1910 г. под названием «la fièvre boutonneuse», т. е. «прыщевидная лихорадка». Подробное описание первичного аффекта (*Tâche Noire*) при марсельской лихорадке описал D. Olmer в Марселе в 1925 г., после чего в литературе закрепился термин «марсельская лихорадка».

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

Патогномичным является первичный аффект в месте укуса клеща (рис. 21 на цв. вкл.).

Первичный аффект наблюдается у 50–90 % больных. К началу болезни он представляет собой участок воспаления кожи диаметром около 10 мм, в центре которого локализуется некротический очаг диаметром около 3 мм, покрытый темной корочкой, которая отпадает лишь к пятому–седьмому дню нормальной температуры; открывшаяся небольшая язвочка постепенно эпителизируется в течение восьми–двенадцати дней, после чего остается пигментированное пятно. Субъективных ощущений в области первичного аффекта больные не отмечают.

В некоторых случаях инфицирование происходит через конъюнктиву глаза. В этих случаях у больных наблюдается выраженный конъюнктивит при отсутствии первичного аффекта на коже.

У 1/3 больных появляется регионарный лимфаденит в виде увеличения и болезненности лимфатических узлов, близлежащих к месту укуса.

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

Экзантема наблюдается у 100 % больных. Элементы сыпи появляются на 2–4-й день болезни сначала на груди и животе, затем распространяется на шею, лицо, конечности. Почти у всех больных элементы сыпи обнаруживаются также на ладонях и подошвах, но не захватывают лицо. Сыпь обильная, розеолозная или пятнисто-папулезная, часть элементов носит петехиальный характер, у некоторых больных на месте папул образуются везикулы. На ногах сыпь наиболее обильная, элементы сыпи ярче и крупнее, чем на других участках кожи. Сыпь сохраняется до конца лихорадочного периода, оставляя после себя пигментацию кожи. Остаточная пигментация сохраняется до 2–3 месяцев (В.В. Малеев, 2005).

Со стороны органов кровообращения отмечаются брадикардия и гипотония, у части больных выявляется увеличение печени и селезенки (Лобан К.М. и др., 2002).

Обычно заболевание заканчивается выздоровлением в течение 10 дней. У 6 % заболевание принимает тяжелое течение. К факторам риска тяжелого течения болезни относят: возраст старше 60 лет, диабет, алкоголизм, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, состояние иммуносупрессии (Oteo J., Portillo A., 2012).

Тяжелое течение характеризуется геморрагической сыпью, поражением почек, печени, ЦНС, миокарда. Тромбоз глубоких вен может вызвать неврологическую симптоматику и тяжелый перикардит. Тяжесть заболевания отличается в различных географических ареалах. Например, в Каталонии мар-

сельская лихорадка протекает легче, чем на остальной территории Испании (Font-Creus B. et al., 1985).

Лихорадочный период сохраняется в течение 3–10 дней. Снижение температуры указывает на переход заболевания в стадию реконвалесценции. Обратное развитие лимфаденита происходит к периоду выздоровления. Осложнения наблюдаются очень редко, в основном у лиц пожилого возраста, в виде пневмоний, тромбофлебитов. Изменения общего анализа крови носят непостоянный характер. Возможна лейкопения, реже умеренный лейкоцитоз и повышение СОЭ.

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

Основой *лечения* является применение антибиотиков. В качестве этиотропных препаратов используются тетрациклины, макролиды, рифампицин, фторхинолон, левомицетин (Toczyska J., Targowski T., 2012). Тетрациклин назначают в дозе 0,3 г четыре раза в день, доксициклин – 0,2 г на первый прием, далее – по 0,1 г два раза в сутки. Левомицетин назначается при непереносимости антибиотиков тетрациклинового ряда, по 0,5 г четыре раза в сутки. Антибиотики принимают до 2–3-го дня нормальной температуры (В.В. Малеев, 2005; Botelho-Nevers E. et al., 2012).

Патогенетическая терапия направлена на уменьшение интоксикации. Применяются различные дезинтоксикационные растворы, анальгетики, антипиретики, противовоспалительные препараты. В более тяжелых случаях парентерально назначают кортикостероиды. При геморрагической сыпи показаны: аминокaproновая кислота, аскорутин, хлористый кальций, викасол (Лобан К.М. и др., 2002).

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

Астраханская пятнистая лихорадка

С начала 80-х годов в Астраханской области стали отмечать ранее не известную лихорадку с пятнистой сыпью. Целе-направленное изучение инфекции было начато сотрудниками Всесоюзного центра по риккетсиозам совместно с астраханскими коллегами в 1989–1990 гг. (Tarasevich I.V. et al., 1991). Изучены биологические и генетические характеристики возбудителя, экология переносчика, эпидемиологические особенности АПЛ и особенности антропогенной трансформации природного очага, клиника и лабораторная диагностика, основные направления профилактики.

В результате исследований коллектива специалистов под руководством И.В. Тарасевич была выявлена этиология астраханской пятнистой лихорадки (АПЛ), выделены штаммы новой риккетсии, относящейся к *R. conorii*- комплексу (в настоящее время *R. conorii* subsp. *caspiciensis*).

Переносчиками возбудителя АПЛ являются иксодовые клещи *Rhipicephalus pumilio* (рис. 22 на цв. вкл.), 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 (Тарасевич И.В., 2002).

Заболеваемость АПЛ продолжает регистрироваться на стабильно высоких уровнях. В 2011 г. было зарегистрировано 215 случаев (2010 г. – 201 случай), показатель заболеваемости составил 21,5 на 100 тыс. населения. Заболеваемость регистрировалась в г. Астрахани – 70 случаев и 145 случаев в девяти сельских районах области из одиннадцати: Енотаевском, Икрянинском, Камызякском, Красноярском, Лиманском,

Наримановском, Приволжском, Харабалинском. Показатели следующие:

Годы	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Заболее- мость АПЛ	224	164	151	242	221	276	176	159	201	215

Большинство случаев инфицирования происходит в гиперэндемической зоне, в границах которой расположены базы отдыха, а также крупный газокондектатный комплекс, где, наряду с местными жителями, работают по вахтовому методу бригады специалистов из разных регионов СНГ, что предполагает возможность регистрации отдельных случаев заболевания за пределами Астраханской области.

Случаи регистрировали с апреля по октябрь, пик заболеваемости пришелся на август, сентябрь, когда было выявлено 51,2 % (110 случаев) больных. Наибольшая частота заболеваний отмечена в возрастных группах 40–49 лет – 31 случай и 50–59 лет – 47 случаев (14,4 и 21,9 % соответственно). Обращает на себя внимание возрастная группа детей до 14 лет, на которую в 2010 г. пришлось 10,5 % (2010 г. – 22,9 %) от всего количества заболевших. Заражение происходит от присасывания клещей при контактах с собаками, во время сельскохозяйственных работ и отдыха на природе. Наибольшие показатели заболеваемости по-прежнему сохраняются в Красноярском районе (109,3).

По данным 2002–2011 г. в структуре иксодовых клещей, снятых с людей в Астраханской области, клещи *R. pumilio* составили 53,9 %, *H. marginatum* – 27,7 %, *D. niveus*– 7,9 %, *R. sanguineus*– 5,3 %, *R. rossicus* – 1,5 %, *R. turanicus* – 1,4 %.

Код по МКБ-10 A77.8. Другие пятнистые лихорадки

В изучении *клинических аспектов* астраханской пятнистой лихорадки (АПЛ) существенный вклад внесли Х.М. Галимзянов, В.В. Малеев, Н.Д. Юшук, Н.И. Рассказов, Н.Н. Островский, С.А. Алхутов, Н.Б. Касимова, А.П. Меснянкин, С.С. Афанасьев, Н.П. Медведев, Е.Н. Лазарева, Т.Е. Аршба и другие исследователи, по данным которых приводится клиническая картина этого заболевания (Галимзянов Х.М. и др., 1995; Галимзянов Х.М., 1997).

В течении АПЛ выделяют следующие периоды: инкубационный, начальный, разгара, реконвалесценции. Инкубационный период составляет 1–2 недели. Первичный аффект, который можно считать первым признаком болезни, формируется раньше. Он обнаруживается при тщательном осмотре у половины больных и локализуется в большинстве случаев на коже нижних конечностей, в основном на коленях, несколько реже – на коже туловища и в единичных случаях – на шее, голове, кистях рук. Образование первичного аффекта чаще не сопровождаются какими-либо субъективными ощущениями.

Первичный аффект представляет собой розовое пятно, иногда на приподнятом основании, от 5 до 15 мм в диаметре. В центральной части пятна первоначально возникает точечная эрозия, довольно быстро покрываемая геморрагической корочкой темно-коричневого цвета. Дальнейшая эволюция первичного аффекта проявляется постепенным угасанием воспалительной окраски, уменьшением отечности с 6–16-го дня болезни, завершаясь на 8–2-й день точечной поверхностной атрофией на месте отторгнувшейся корочки. В отличие от других клещевых риккетсиозов, не наблюдаются инфильтрация в основании первичного аффекта и геморрагические включения; дефект кожи носит поверхностный характер без глубоких некротических изменений в дерме. Порой он с трудом распознается среди других элементов сыпи.

У каждого пятого больного с первичным аффектом отмечается регионарный лимфаденит. Лимфоузлы не превышают размера фасоли, а чаще бывают величиной с горошину, безболезненные, подвижные, не спаянные друг с другом. Лимфаденит разрешается на 10–15-й день заболевания.

Граница между инкубационным и начальным периодом – появление лихорадки, бывает выражена четко. Начальный (доксантематозный) период АПЛ длится 2–6 дней. Он начинается с повышения температуры и появления чувства жара, головной боли, суставных и мышечных болей, снижения аппетита. Все эти явления прогрессивно нарастают: температура уже с первых суток болезни достигает уровня 39–40 °С, нередко отмечаются повторные ознобы, а увеличившаяся общая слабость, интенсивные артралгии приводят к снижению подвижности

заболевших. Быстро усиливается головная боль. Иногда возникает головокружение, тошнота и рвота. У пожилых лиц лихорадке могут предшествовать продромальные явления в виде поспешно нарастающей слабости, разбитости, утомляемости, подавленности настроения.

На 3–7-й день лихорадки появляется сыпь и болезнь переходит в период разгара, что сопровождается усилением симптомов интоксикации. Сыпь имеет симметричный распространенный характер с локализацией на коже туловища (преимущественно переднебоковых отделов), верхних (преимущественно на сгибательных поверхностях) и нижних конечностей, включая ладони и подошвы. Сыпь на коже лица встречается редко, в случаях с более выраженной интоксикацией.

Экзантема обычно носит полиморфный характер, хотя в легких случаях может быть и мономорфной: бывает представлена сосудистыми элементами (розеолами, эритемами), геморрагиями, папулами. Исчезает с образованием пигментации. Сыпь на ладонях и подошвах носит папулезный характер. Розеолезные элементы сыпи бывают обильными, хотя изредка и единичными. Некоторые из них возвышаются над поверхностью кожи. Цвет – розовый или красный, размер – от 0,5 до 3 мм.

При более тяжелом течении наблюдается слияние розеол из-за их обилия. Розеолы нередко трансформируются в геморрагические пятна. Чаще всего подобный процесс протекает на коже нижних конечностей, несколько реже – на коже живота, боковых отделов туловища. Геморрагическая сыпь типа пупры, реже – петехиальная, появляется на фоне розеолезной или папулезной сыпи, изредка возникает на неизменной коже (преимущественно в виде петехий). Геморрагические элементы не склонны к слиянию, имеют четкие границы, округлую форму, чаще единичные, в более тяжелых случаях – множественные. Локализация геморрагий – на нижних конечностях, особенно голени, тыл и подошвы стоп, реже на коже живота и верхних конечностей. При разрешении геморрагических пятен остается нестойкая пигментация.

Температура тела выше 39 °С, сохраняясь в течение 6–7 дней, лихорадка выше 40 °С наблюдается редко. В среднем до седьмого дня многих больных беспокоит озноб. Температурная

кривая ремиттирующая, реже – постоянная или неправильного типа. Лихорадочный период длится в среднем 11–12 дней, завершаясь в большинстве случаев укороченным лизисом.

С нормализации температуры наступает период реконвалесценции. Постепенно самочувствие больных улучшается, исчезают симптомы интоксикации, появляется аппетит. У некоторых выздоравливающих явления астенизации сохраняются относительно продолжительное время.

Астраханская пятнистая лихорадка может осложняться пневмонией, бронхитом, гломерулонефритом, флебитом, носовыми и маточными кровотечениями, инфекционно-токсическим шоком, острым нарушением мозгового кровообращения. У некоторых больных отмечаются признаки токсического поражения центральной нервной системы (тошнота или рвота при сильной головной боли, яркая эритема лица, ригидность затылочных мышц и симптом Кернига, атаксия), нарастание которых может быть поводом для люмбальной пункции. При исследовании ликвора изменений воспалительного характера не обнаруживается.

Тяжелое течение характеризуется наиболее высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией. Больные предъявляют жалобы на сильнейшие головные, мышечные, суставные боли и резкую слабость, приковывающую их к постели, анорексию вплоть до полного отказа от приема пищи в течение нескольких дней. Происходит быстрая и значительная потеря массы тела, иногда до 10 % и более. Отмечается ранняя обильная распространенная сыпь с преобладанием геморрагических элементов, приобретающих порой сливной характер, положительный «симптом жгута». Характерно появление розеолезно-папулезных высыпаний на лице. При тяжелом течении значительно чаще возникают осложнения, дольше – лихорадка и интоксикационный синдром. Выявляется значительная протеинурия. В разгар болезни не обнаруживаются специфические антитела в сыворотке крови.

Факторами, способствующими тяжелому течению АПЛ, являются пожилой возраст, сопутствующие заболевания, в том числе алкоголизм, дефицит глюкозо-6-фосфогидрогеназы, иммунодефицитные состояния.

Астраханскую пятнистую лихорадку следует *дифференцировать* с сыпным и брюшным тифами, корью, свежим вторичным сифилисом, токсикодермией, лептоспирозом, псевдотуберкулезом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, крымской геморрагической лихорадкой, менингококковой инфекцией, геморрагическими васкулитами (Галимзянов Х.М. и др., 1995; Галимзянов Х.М., 1997). Диагностическими критериями АПЛ являются:

- высокая лихорадка, выраженный синдром интоксикации без развития тифозного статуса, выраженные артралгии, миалгии, особенно в икроножных мышцах, иногда с нарушением походки;

- наличие неяркого, трудно распознаваемого, первичного аффекта, преимущественно на нижних конечностях; первичный аффект иногда сочетается с умеренным регионарным лимфаденитом;

- обильная полиморфная, без склонности к слиянию сыпь, состоящая из неярких мелких и средних розеол, трансформирующихся в папулы и геморрагии; нередко элементы сыпи чувствительны при пальпации;

- частая локализация сыпи на ладонях и подошвах;

- данные эпиданамнеза: весенне-летний сезон, пребывание в природном очаге, указание на находки и укусы клеща;

- нарастание титров специфических антител при исследовании парных сывороток.

Для верификации АПЛ используют реакцию непрямой иммунофлюоресценции сокорпускулярным антигеном возбудителя. Исследуются парные сыворотки крови, забираемой в разгар болезни и в период реконвалесценции (т. е. в первые 5–6 дней и через две недели). Подтверждением диагноза считается четырехкратное и более нарастание титров. Иногда при наличии характерной клинической картины болезни и соответствующем эпиданамнезе, в сыворотках крови не обнаруживаются антитела к возбудителю, что наблюдается при раннем начале антибиотикотерапии и стертом течении болезни. Менее доступен метод полимеразной цепной реакции. Для исследования могут использоваться любые биологические жидкости и ткани.

Лечение астраханской пятнистой лихорадки должно быть комплексным и включать в себя постельный режим, этиотропную, патогенетическую симптоматическую терапию. *Этиотропное лечение* осуществляется антибиотиками с противориккетсиозной активностью: тетрациклинами, фторхинолонами, рифампицином и макролидами. Тетрациклин гидрохлорид назначают внутрь в суточной дозе 1,2–2,0 г в 4–6 приемов. Доксициклин гидрохлорид (вибрамицин): первый прием – 0,2 г, затем по 0,1 г два раза в день; в тяжелых случаях – в той же дозе внутривенно. Ципрофлоксацин гидрохлорид (квинтор) применяют по 0,5–0,75 мг через 12 часов. При тяжелом течении возможно внутривенное введение препарата первые двое суток. Хороший терапевтический эффект отмечен также при применении пefлоксацина по 0,4 г два раза в день и офлоксацина (таривид) по 0,2 г два раза в день. Рифампицин применяется по 0,15 г дважды в день. У детей и беременных препаратом выбора является менее токсичный эритромицин. Беременным дают по 2,0 г в сутки за 5–6 приемов до 3–5-го дня нормальной температуры, детям – соответственно возрасту и весу. Меньший терапевтический эффект наблюдается от применения левомицитина и бисептола. Антибиотики пенициллинового ряда и цефалоспорины неэффективны.

Эффективность антибиотиков значительно повышается при включении в лечение больных астраханской пятнистой лихорадкой интерферонов. Рекомендуется внутримышечное введение рекомбинантных альфа-2- и гамма-интерферонов в соотношении 1:10 в суточных дозах от 15 000 и 1500 до 25 000 и 2500 МЕ/кг соответственно. Лечебное действие повышается при раннем назначении препаратов.

Патогенетическая терапия должна быть направлена на устранение проявлений интоксикационного и геморрагического синдромов. С этой целью проводится пероральная и внутривенная детоксикация. При последней применяется введение 5 % и 10 % растворов глюкозы, кристаллоидных растворов (Рингера, трисоль, дисоль, ацесоль) в объеме от одного до полутора литров в сутки.

При нейтротоксикозе, обильной, болезненной сыпи, интенсивных артралгиях, выраженной тромбоцитопении, резких

коагулопатических изменениях вводятся гемодез 400 мл, глюкокортикостероидные гормоны до 180 мг в сутки, увеличивается объем кристаллоидных растворов на фоне форсированного диуреза (лазикс до 80 мг/сутки внутримышечно или внутривенно).

При артериальной гипотензии необходимы инфузия реополиглюкина и полиглюкина, увеличение дозы гормонов до 300–360 мг/сутки. Изредка требуется введение адреномиметиков (допамин 3–4 мкг/кг минуту). При развитии явлений повышенной кровоточивости (метрорагии, ринорагии, гингиворагии, обильная геморрагическая сыпь) используют викасол, хлористый кальций, аминокaproновую и аскорбиновую кислоты парентерально. Внутрь назначается аскорутин и кальция глюконат. В случаях выраженной тромбоцитопении внутримышечно вводится дицинон (этемзилат натрия) по 2,0 мл 3–4 раза в сутки.

Симптоматическое лечение заключается в устранении болевых ощущений, гиперфебрильной температуры и нормализации сна (анальгетические, антипиретические и седативные средства). Для терапии острого гломерулонефрита с первого же дня установления патологических изменений со стороны почек необходимо пероральное не менее месяца применение преднизолона начиная с 40 мг и выше.

Выписка больных осуществляется спустя 8–12 суток после достижения нормальной температуры.

Специфическая *профилактика* астраханской пятнистой лихорадки не разработана. Имеют значение дезинсекция собак, отлов бродячих собак.

В эпидемических очагах во время пребывания на природе в эпидемический сезон астраханской пятнистой лихорадки необходимо проводить само- и взаимоосмотры, чтобы своевременно обнаружить клещей. Для защиты от клещей рекомендуют использовать инсектициды, например, перметрин. Чтобы уменьшить риск переползания клещей с домашнего скота и других животных на человека, в весенне-летний период необходимо систематически осматривать животных, резиновыми перчатками снимать присосавшихся клещей, избегать их раздавливания.

Клещей, собранных с животных, следует сжигать. Присосавшегося к человеку клеща необходимо удалить пинцетом;

место присасывания обработать дезинфицирующим раствором; клеща отправить в соответствующую лабораторию для установления его инфицированности.

Израильская пятнистая лихорадка

Возбудителем данного риккетсиоза является *R. conorii* *subsp. israelensis*, относящейся к *R. conorii* – комплексу (Zhu Y. et al., 2005), рис. 2.6. *Rickettsia conorii* подвид *israelensis* вызывает израильскую пятнистую лихорадку (Israeli spotted fever или ISF), описанную в Израиле, Италии и Португалии. Она характеризуется лихорадкой, головной болью, сыпью после присасывания клеща (Mumcuoglu K.Y. et al., 2002; Zhu Y. et al., 2005). Неспецифические клинические проявления и отсутствие первичного аффекта в большинстве случаев, в отличие от многих риккетсиозов группы КПЛ, является частой причиной неправильных диагнозов при этой инфекции. Заболевание описано в конце 1940-х годов в Израиле и первоначально было ошибочно диагностировано как пятнистая лихорадка Скалистых гор. Клиника во многом напоминает средиземноморскую клещевую лихорадку, за исключением редкого развития первичного аффекта при израильской пятнистой лихорадке (ИПЛ). Описано несколько летальных случаев этого риккетсиоза, особенно у детей и больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что частично может быть объяснено несвоевременным назначением антибиотиков (Mumcuoglu K.Y. et al., 2002), а также достаточно тяжелыми формами этой инфекции.

Инкубационный период составляет 7–8 дней. Клиническая картина включает лихорадку и развитие сыпи, которая начинается с конечностей и распространяется на все тело. У 13–33 % больных присутствуют симптомы интоксикации: артралгии, головная боль, тошнота, миалгии. Характерны небольшие изменения в месте укуса клеща в виде небольшой папулы, а типичный первичный аффект с некрозом в центре встречается редко (7 %). Гепатолиенальный синдром встречается у 1/3 больных. Часто встречается асимптоматическая инфекция, подтверждаемая лишь эпидемиологическим анамнезом и сероконверсией (Tochzyska J., Targowski T., 2012).

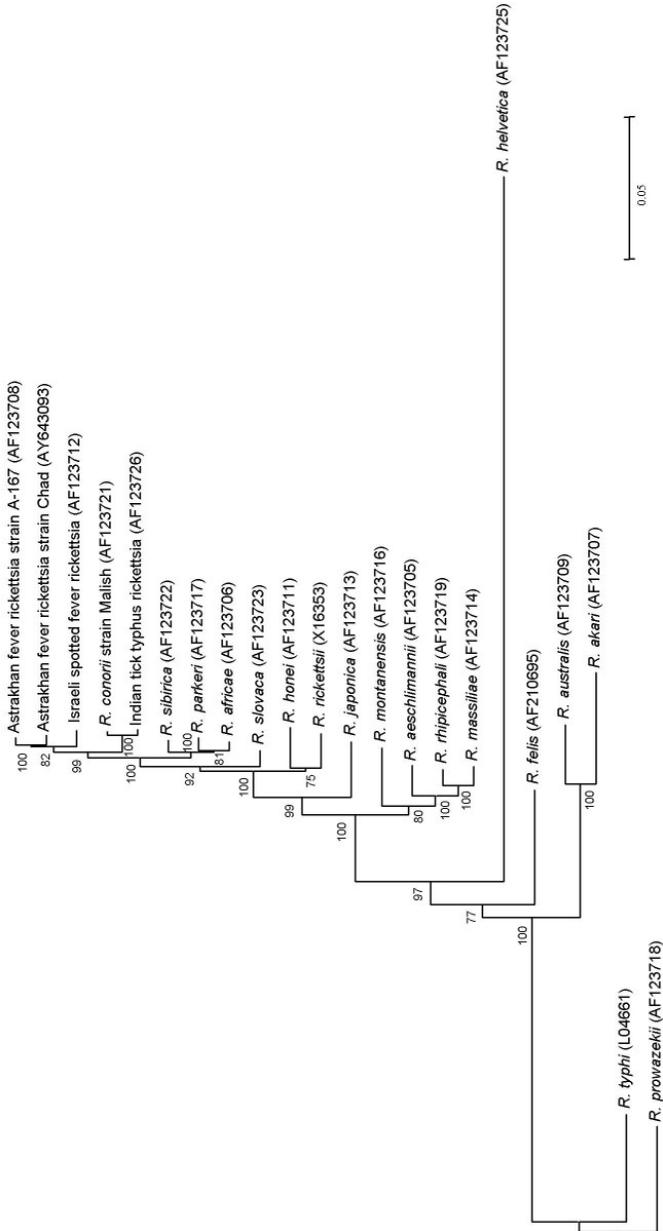


Рис. 2.6. Филогенетическое дерево риккетсий, относящихся к *R. conorii* – комплексу и другим известным видам на основе сравнения нуклеотидных последовательностей *gltA* гена. Zhu *et al.* *VMS Microbiology* 2005; 5:11

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

ПЛСГ впервые выявлена в долине Айдахо в 1896 году. В то время информации о болезни было не так много; она первоначально называлась Black Measles (черная корь), потому что пациенты имели характерную пятнистую сыпь по всему телу.

Говард Рикеттс (1871–1910) – американский патолог и инфектолог, который первым выявил и изучил микроорганизм в Западной Монтане, который вызывает пятнистую лихорадку Скалистых гор. Burt Wolbach первый представил подробное описание этиологического агента в 1919 г. Он показал, что это внутриклеточная бактерия, которая выявлялась чаще всего в эндотелиальных клетках. Как у клещей, а так и в клетках млекопитающих микроорганизм выявлялся в цитоплазме клеток и внутриядерно. Он предложил название *Derma-centroxenus rickettsi*. Emile Brumpt установил, что этиологический агент ПЛСГ принадлежит к роду *Rickettsia*, и в 1922 году предложил название *Rickettsia rickettsii*.

Rickettsia rickettsii более тесно связана с *Rickettsia conorii* и *Rickettsia parkeri* из-за их тесного генетического кодирования (рис. 2.7).

R. rickettsii внедряется в эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды. Эндотелиальные клетки являются профессиональными фагоцитами, однако после прикрепления к поверхности клетки-хозяина патоген вызывает изменения цитоскелета клетки-хозяина, которые индуцируют фагоцитоз. Риккетсии способны избежать лизосомального слияния и окислительного взрыва, «убегая» из фагосомы в цитоплазму, где они размножаются.

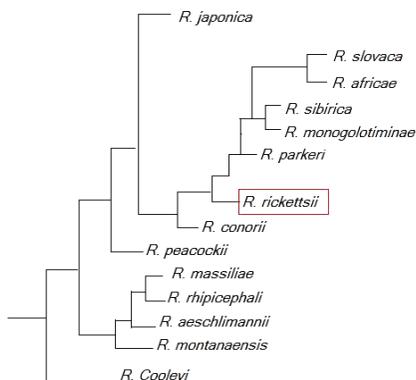


Рис. 2.7. Филогенетическое дерево риккетсий группы КПЛ

http://bioweb.uwlab.edu/bio203/s2008/gibson_chel/Classification.htm

К настоящему времени у *R. rickettsii* выявлены различные факторы вирулентности. OmpA (rOmp) и OmpB (rOmp) идентифицированы как белки наружной поверхности риккетсий и участвуют в их адгезии к клетке-хозяину. Гены, которые кодируют эти два поверхностных белка, обозначены *ompA* и *ompB* соответственно. rOmpB – преобладающий

белок наружной мембраны *R. rickettsii*. Policastro P.F., Hackstadt T. (1994) определили отношение rOmpA к rOmpB как 1:9. В то время как поверхностные белки риккетсий идентифицированы, соответствующие им белки-рецепторы клетки-хозяина неизвестны.

Попадание в клетку-хозяина происходит при посредничестве системы секреции типа 4(T4SS), которая найдена у всех риккетсий. Она организована однотипно в виде туннельподобной структуры, которая встроена во внутреннюю мембрану и достигает наружной мембраны. По крайней мере, 12 или более белков помогают сформировать туннельподобный аппарат. После адгезии риккетсии к клетке-хозяину T4SS риккетсий использует субстраты в нижней части аппарата, активирующие комплекс через АТФ-зависимый процесс, который приводит к прямой передаче ДНК и белков бактерии в клетку-хозяина.

Инвазия эндотелиальных клеток сразу вызывает фагоцитоз, при котором риккетсии выходят из фагосомы в цитозоль, где происходит репликация. Несмотря на это, выход из фагосомы детально не изучен, он опосредован активностью фосфолипазы A2.

В цитоплазме фактор вирулентности Sca2 (антиген клеточной поверхности 2) и белок Rick A образуют актиновый

хвост, который обеспечивает подвижность. Rick A отвечает за основанную на актине подвижность *R. rickettsii*. Было показано, что RickA может активировать Arp2/3 complex in vitro, но *R. raoultii* экспрессирует, однако не обладает актиновой подвижностью (K. Betsy et al., 2010). Фактор вирулентности имеет важное значение в формировании актинового хвоста *R. rickettsii*. Производство линейных нитей обеспечивает *R. rickettsii* более ровное и активное движение по сравнению с листериями и шигеллами (Goldberg M., 2001). Основанная на актине подвижность позволяет *R. rickettsii* быстро перемещаться через цитоплазму в соседние клетки, что может вызывать тяжелые органные поражения и даже смерть. In vivo *R. rickettsii* инфицируют эндотелиальную выстилку малых и средних сосудов в организме человека, в результате чего повышается проницаемость сосудов. В экспериментальных условиях *R. rickettsii* инфицирует все тестируемые виды клеток млекопитающих.

Неинфицированные клещи могут инфицироваться при кормлении кровью зараженного млекопитающего в личиночной или нимфальной стадии, что называется трансфазовой (трансстадиальной) передачей. Инфицированный клещ сохраняет *R. rickettsii* пожизненно. И американский собачий клещ, и лесной клещ Скалистых гор служат длительными резервуарами риккетсий, в которых микроорганизмы пребывают в заднем дивертикуле средней кишки, тонкой кишке и яичниках.

В связи с нахождением риккетсий в кишечнике возможно заражение млекопитающих (и человека) при контакте фекалий переносчика с кожей (микротравмы, ранки). Кроме того, инфицированная мужская особь клеща может передавать риккетсии неинфицированной самке во время спаривания. После заражения самка клеща может передать инфекцию своему потомству в процессе, известном как трансвариальная передача (инфицированные яйца).

Люди инфицируются *Rickettsia rickettsii* при присасывании зараженных клещей. Входными воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща. Первичного аффекта (струпа) и, соответственно, размножения риккетсий в месте присасывания (входных воротах) обычно не наблюдается, в отличие от большинства других риккетсиозов группы КПЛ. Указанное, по

нашему мнению, связано с преобладанием гOmpB, т. е. с отсутствием выраженного тропизма к кровеносным сосудам кожи.

Соответственно, ПЛСГ – (первично) генерализованная, тяжелая (в ряде случаев летальная) инфекция человека. Риккетсии по лимфатическим путям проникают в кровь, паразитируют не только в клетках эндотелия сосудов, но и в мезотелии, в мышечных волокнах. Риккетсии попадают в кровоток со слюной (слюнными секретами), или, как уже упоминалось ранее, в результате загрязнения поврежденной кожи инфицированными фекалиями клещей. Риккетсии паразитируют не только в эндотелии сосудов, но и в мезотелии, в мышечных волокнах. Наиболее выраженные изменения сосудов наблюдаются в миокарде, головном мозге, надпочечниках, легких, коже (Macaluso K.R., Azad A.F., 2005). 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.). Развивается тромбгеморрагический синдром.

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, рис. 23 на цв. вкл.), *D. variabilis* (американский собачий клещ, рис. 24 на цв. вкл.), *Rhipicephalus sanguineus* (коричневый собачий клещ). В южных штатах США, Центральной и Южной Америке *R. rickettsii* может передаваться другими клещами (*Amblyomma americanum*).

Заболевания ПЛСГ регистрируют в США с 20-х годов 20-го столетия. 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., летальность снизилась с 28 % в 1944 г. до менее 1 % в 2001 г. (www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats). В год выявляется примерно 1200 или более новых случаев ПЛСГ (рис. 2.8).

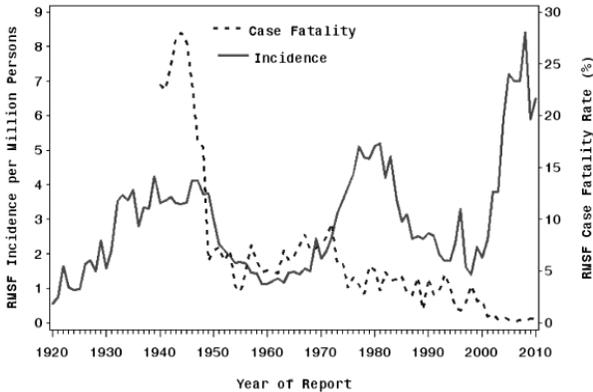


Рис. 2.8. Число случаев заболеваний и летальность от пятнистой лихорадки Скалистых гор в США [www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats]

В последние десятилетия отмечены существенные изменения географии пятнистой лихорадки Скалистых гор в США – если ранее преобладали западные штаты с переносчиком *Dermacentor andersoni* («лесной клещ Скалистых гор»), то в последующем стала превалировать заболеваемость в восточных и юго-восточных штатах с переносчиком *D. variabilis* («американский собачий клещ»). В очагах с переносчиком *D. variabilis* роль дополнительного резервуара могут иметь собаки, что обеспечивает возрастание контактов населения с местами обитания переносчика (Burgdorfer W. et al., 1975; Hattwick M.A. et al., 1976).

Несмотря на то что ПЛСГ регистрируют практически во всех континентальных штатах, пять из них (Северная Каролина, Оклахома, Арканзас, Теннесси и Миссури) обуславливает до 60 % всех случаев. Основной вид клещей-переносчиков *R. rickettsii* в этих штатах – американский собачий клещ (*Dermacentor variabilis*) (рис. 2.9). В восточной Аризоне, случаи ПЛСГ выявлены лишь в последние годы. В период 2003–2010 гг. выявлено порядка 140 случаев и, приблизительно, 10% из них с летальным исходом. Коричневый собачий клещ (*Rhipicephalus sanguineus*), найденный на собаках (осо-

бенно свободного содержания) и во дворах домов, ответствен за передачу *R. rickettii* в Аризоне.

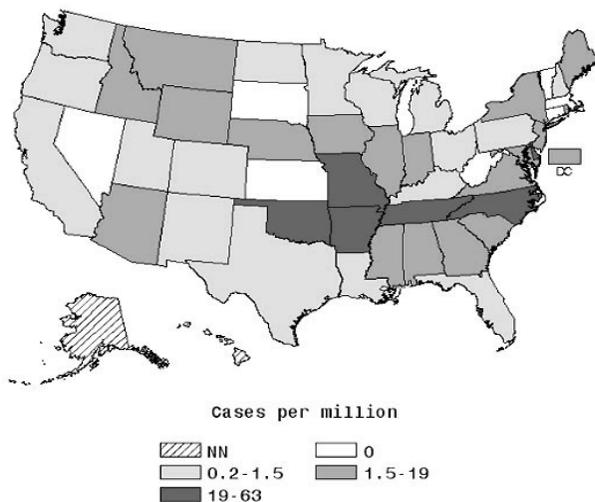


Рис. 2.8. Распространение (на 1 млн населения) ПЛСГ в США в 2010 г.
[www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats]

Инкубационный период длится от трех до 14 дней (при легких формах он более продолжительный, а при тяжелых сокращается до 3–4 суток).

Диагноз ПЛСГ часто пропускают из-за его неспецифического начала. Клинические признаки и симптомы, которые пациент может испытывать, часто ошибочно диагностируются как признаки других болезней даже опытным врачом. Вначале могут наблюдаться неспецифические симптомы, напоминающие вирусную инфекцию. На начальных стадиях заболевания пациент будет испытывать лихорадку, тошноту, рвоту и потерю аппетита.

При ПЛСГ сыпь отмечают примерно у 90 % пациентов, она развивается от двух до пяти дней после начала лихорадки. Характерно появление сыпи в виде небольших плоских розовых пятнышек (макул), которые развиваются на периферических участках тела пациента – на запястьях, предплечьях,

лодыжках и ступнях. Сыпь чаще всего пятнисто-папулезная, покрывает все тело (рис. 25–27 на цв. вкл.).

В ходе болезни сыпь становится от темно-красного до фиолетового цвета, пятнистого характера и более генерализованной.

Иногда наблюдается неврологическая симптоматика, поражение скелетных мышц и сердца, внутренних органов (почки, желудочно-кишечные тракт, легкие). Развивается острое риккетсиозное природно-очаговое заболевание, характеризующееся ремиттирующей лихорадкой, поражением нервной и сосудистой систем, распространенной макулопапулезной и геморрагической сыпью. Диарея, боли в животе и суставах, а также красноватые поражения (петехии) наблюдаются при поздних стадиях заболевания.

В тяжелых случаях могут развиваться почечная недостаточность, пневмония и отек легких. Описаны случаи гангрены пальцев рук или ног как следствие нарушения периферической гемодинамики (Kirkland K.B. et al., 1993). Большинство осложнений связано с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что проявляется сердечной недостаточностью, геморрагическим шоком, менингоэнцефалитом.

При тяжелых формах прогноз серьезный даже при современных методах терапии. В США за последние годы летальность составляла 5,2 %, а среди больных старше 40 лет – 8,2 % (Toczyska I., Targowski T., 2012). Пациенты с тяжелыми формами инфекции требуют госпитализации. Часто выявляется тромбоцитопения, гипонатриемия, повышение ферментов печени. Наиболее тяжелые последствия характерны для пожилых пациентов, мужчин, афроамериканцев, алкоголиков и пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

Лабораторная диагностика является существенной для подтверждения диагноза. Пятнистая лихорадка Скалистых гор часто диагностируется с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), которая считается стандартным методом диагностики по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Метод позволяет выявить нарастание титров IgM- или IgG- антител к *Rickettsia rickettsii*.

Более чувствительным лабораторным тестом является полимерная цепная реакция (ПЦР), которая позволяет обнаружить присутствие ДНК *Rickettsia* sp.

Доксициклин является наиболее распространенным препаратом выбора для лечения ПЛСГ. Когда есть подозрение, что пациент может иметь ПЛСГ, важно, что антибиотикотерапия была начата своевременно. Неполучение антибиотикотерапии, особенно на начальных стадиях заболевания, может привести к отказу органов-мишеней (сердца, почек, легких, менингит, повреждение головного мозга), шоку и даже вызвать смерть.

Официальные рекомендации *Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC)* сводятся к следующему:

- избегайте прямого контакта с клещами;
- избегайте лесистых мест с высокой травой и опавшими листьями;
- защищайтесь от клещей с ДЭТА или перметрином; используйте репелленты, содержащие от 20 до 30 % N, N-диэтил-м-толуамида на открытые участки кожи и одежду для защиты, которая длится до нескольких часов. Используйте продукты, которые содержат перметрин, на одежду. Обработайте одежду и снаряжение, например, ботинки, брюки, носки и палатки препаратами, содержащими 0,5 % перметрин;
- найдите и удалите клещей из вашего тела; примите душ или ванну как можно скорее после возвращения в помещение (желательно в течение двух часов), чтобы смыть и легче найти клещей, которые ползали на вас. Провести осмотр всего тела с использованием ручного зеркала или зеркала в полный рост, чтобы осмотреть все части вашего тела после возвращения из мест с клещами. Родители должны проверить своих детей на наличие клещей подмышками, вокруг ушей, внутри пупка, под коленями, между ног, вокруг талии и, особенно, в их волосах. Осмотрите механизмы и домашних животных. Клещи могут попасть в дом на одежде и домашних животных. Одежду просушить в сушилке при высокой температуре в течение часа, чтобы убить оставшихся клещей.

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 (rickettsialpox).

Этиология

Возбудителем осповидного риккетсиоза является *Rickettsia akari* Huebner et al., 1946 г. По своим свойствам возбудитель близок к другим риккетсиям из группы клещевой пятнистой лихорадки. Наиболее близкий вид – *Rickettsia australis* (рис. 2.10).

Эпидемиология

Осповидный риккетсиоз – эндемичное заболевание с разорванным нозоареалом. Резервуаром инфекции в естественных условиях являются домовые грызуны – мыши и, возможно, крысы. Циркуляция риккетсий осуществляется при участии гнездово-норовых паразитов мышевидных грызунов – гамазовых клещей *Allodermanyssus sanguineus* (рис. 2.11), у которых выявлена трансвариальная и трансфазовая передача возбудителя.

Человек заражается осповидным риккетсиозом в эпизодических очагах преимущественно городского типа в результате нападения и присасывания гамазовых клещей, инфицированных *R. akari*. Заболевания в виде спорадических случаев отмечаются в городских и сельских очагах в течение всего года

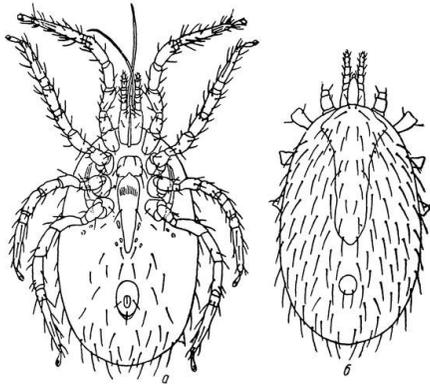


Рис. 2.10. *Allodermanyssus sanguineus*, самка:
а – брюшная сторона; б – спинная сторона

с повышением уровня заболеваемости в период активности клещей (май-август). Чаще болеют мужчины. Осповидный риккетсиоз известен в Северной Америке, Центральной и Южной Африке, Украине (Донбасс), встречается спорадически в условиях массового размножения грызунов.

Патогенез и патологическая анатомия

Воротами инфекции является кожа в месте присасывания клеща. В месте внедрения риккетсий развивается воспалительная реакция: некроз кожи в месте присасывания, региональный лимфангит и регионарный лимфаденит – так называемый первичный аффект. По лимфатическим сосудам кожи риккетсии попадают в кровь. Размножение их происходит в эндотелии сосудов, что приводит к развитию панвакулита (Рудаков Н.В. и др., 2011).

Процесс генерализации при везикулезном риккетсиозе аналогичен развитию процесса при других клещевых риккетсиозах. Риккетсиемия и токсинемия приводят к поражению сосудистой системы, прежде всего микроциркуляторного русла. Сосудистые расстройства лежат в основе развития экзантемы. Формирование везикулы как основного элемента экзантемы обусловлено накоплением серозного экссудата, который отслаивает и приподнимает эпидермис. К 7–9-му дню экссудат рассасывается, везикула опадает, эпидермис слущивается и заживление кожи происходит без рубцевания (Botelho-Nevers E. et al., 2012).

Морфологически при везикулезном риккетсиозе наблюдается набухание эндотелиальных клеток, пролиферацией части из них, отек окружающей периваскулярной ткани и периваскулярная инфильтрация лейкоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Риккетсиозные гранулемы менее выражены по сравнению с сыпным тифом или пятнистой лихорадкой Скалистых гор (Oteo J., Portillo A., 2012).

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

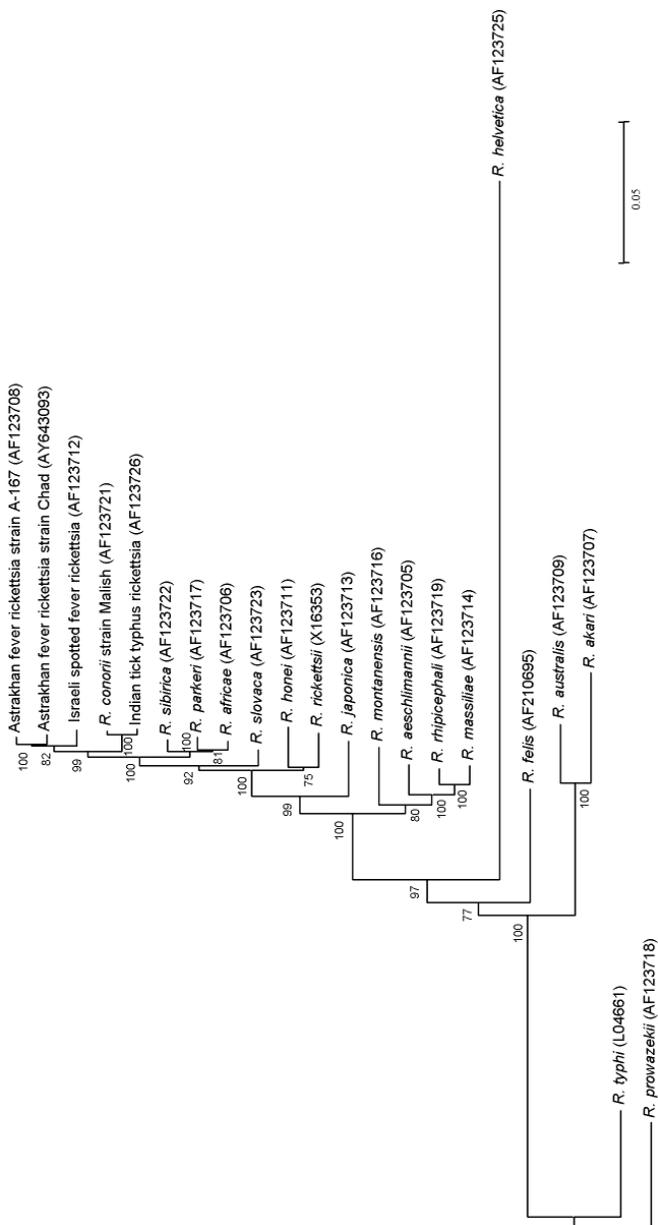


Рис. 2.11. Филогенетическое дерево видов *Rickettsia* получено путем сравнения последовательностей полного гена *gta* с использованием Neighbor Joining method и Kimura 2 parameter (Zhu Y. et al., 2005)

Код по МКБ-10

A79.0. Другие риккетсиозы

A79.8. Другие уточненные риккетсиозы

Клиническая классификация предусматривает разделение болезни по тяжести течения. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень. Критерием оценки тяжести служит степень выраженности лихорадки и интоксикации. В связи с однотипностью клиники выделение отдельных форм нецелесообразно.

Клиническая картина

Заболеванию свойственна цикличность течения. Продолжительность инкубационного периода составляет порядка 7–10 дней.

Первым проявлением болезни является первичный аффект (рис. 28 на цв. вкл.), который можно обнаружить за 7–10 дней до появления лихорадки. Это отличает везикулезный риккетсиоз от других заболеваний риккетсиозной этиологии, при которых появление первичного аффекта, как правило, совпадает с повышением температуры (Рудаков Н.В. и др., 2011).

Развитие первичного аффекта начинается с появления уплотненного пятна диаметром от 1 до 3 см, возвышающегося над уровнем кожи. Затем в центре пятна появляется папула, на месте которой вскоре развивается везикула с прозрачным содержимым. Везикула лопается, образуется язвочка, покрытая темной корочкой. Вокруг сохраняется зона гиперемии. Первичный аффект наиболее выражен к началу лихорадочного периода (Mahajan S.K., 2012).

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

Лихорадка носит ремиттирующий характер, сохраняется в течение 6–7 дней. Со 2–3-го дня лихорадочного периода появляется макулезно-папулезная сыпь. Сыпь полиморфная, обильная, локализуется на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях, редко на ладонях и подошвах. Сыпь вначале состоит из макул и папул, затем на месте папул образуются

везикулы (рис. 29 на цв. вкл.), что очень напоминает экзантему при ветряной оспе (отсюда одно из названий – осповидный риккетсиоз). Это придает сыпи полиморфный характер: на теле больного одновременно можно обнаружить розеолы, папулы, везикулы и корочки подсыхающих элементов. Иногда везикулы нагнаиваются и превращаются в пустулы. Сыпь сохраняется в течение 5–10 дней, и её элементы нередко можно обнаружить и после окончания лихорадки (Oteo J.A., Portillo A., 2012).

Диагностика и дифференциальный диагноз

Клиническая диагностика основана на комплексе эпидемиологических и клинических данных, из которых наибольшее значение имеют обнаружение первичного аффекта, лихорадка и везикулезная экзантема. Дополнительные данные эпидемиологического анамнеза такие, как пребывание в эндемичных районах, наличие аналогичных заболеваний у людей, сезонность, позволяют распознать заболевание до получения результатов специфических лабораторных исследований. Дифференцировать необходимо от других клещевых риккетсиозов и ветряной оспы (Mahajan S.K., 2012). После актов биотерроризма, связанных с применением спор возбудителя *Bacillus anthracis*, актуальным стал вопрос дифференциации везикулярного риккетсиоза (первичного аффекта) с кожной формой сибирской язвы (Koss T. et al., 2013).

Лабораторная диагностика

Для серологической диагностики применяют РНИФ с корпускулярным антигеном *Rickettsia akari*. Для обследования больных при поступлении в стационар ранее рекомендовали иммуногистохимический анализ биопсийного материала с мест поражения кожи (Koss T. et al., 2013). Показана необходимость применения культур клеток для изоляции риккетсий и молекулярно-биологических методов исследования биопсийных материалов (Paddock C.D. et al., 2006).

Лечение и прогноз

Больные везикулезным риккетсиозом подлежат госпитализации в инфекционный стационар.

В качестве этиотропных препаратов используются антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин. Тетрациклин назначают в дозе 0,3–0,4 г четыре раза в сутки, доксициклин – 0,1 г два раза в день. Левомицетин назначается при непереносимости антибиотиков тетрациклинового ряда, а также при лечении беременных женщин по 0,5–0,75 г четыре раза в сутки. Антибиотики назначают в течение всего лихорадочного периода и первой недели нормальной температуры (Botelho-Nevers E. et al., 2012; Тoczyska J., Targowski T., 2012).

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

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

Африканская клещевая лихорадка

Впервые заболевание было описано в 1930 г. Rijper как легкое лихорадочное заболевание, ассоциированное с укусом клеща. Возбудитель (рис. 30 на цв. вкл.) – *Rickettsia africae* из группы КПЛ (P.J. Kelly, 1996), генетически близкий к *R. sibirica*.

Эпидемиология

Эта риккетсия выявлена в клещах рода *Amblyomma* (*A. variegatum*, *A. haebraeum*) в ряде стран Африки, включая Ботсвану, Южно-Африканскую Республику, Нигер, Мали, Бурунди, Судан, Уганду и Нигерию. 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, Доминикан и др.) в результате заноса инфицированных клещей со скотом из Южной Африки в Вест-Индию более 100 лет назад (Parola P. et al., 2005).

Часто выявляется среди путешественников, выезжавших в эндемичные районы на сафари и подвергшихся нападению клещей рода *Amblyomma*.

У клещей *A. variegatum* доказана трансвариальная и трансфазовая передача *R. africae* (Socolovschi C. et al., 2009). Это треххозяиные клещи (рис. 31 на цв. вкл.), имаго которых чаще связаны с крупным рогатым скотом, могут нападать на человека.

Клиническая картина

Трансмиссивный клещевой риккетсиоз протекает в виде тифоподобной лихорадки с наличием первичного аффекта и часто розеолезно-папулезной сыпи. Инкубационный период 6–7 дней. Регионарный лимфаденит развивается в 43 % случаев (рис. 32 на цв. вкл.). Легкие формы заболевания характеризуются непродолжительной лихорадкой, слабовыраженными проявлениями интоксикации, наличием первичного аффекта, скудной папулезной сыпью на туловище и верхних конечностях (рис. 33 на цв. вкл.). В ряде случаев сыпь отсутствует.

Квинслендский клещевой тиф

Квинслендский (северо-австралийский) клещевой тиф – природно-очаговый риккетсиоз группы КПЛ встречается ограниченно в Австралии (Квинсленд). Описан впервые в 1946 г., когда 12 солдат заразились во время учений в северном Квинсленде. Возбудитель – *Rickettsia australis* передается иксодовыми клещами *Ixodes holocyclus*.

Эпидемиология

Австралийский «параличский» клещ (Australian paralysis tick) *Ixodes holocyclus* (рис. 34 на цв. вкл.) является одним из около 75 видов фауны австралийских клещей и считается самым важным в медицинском аспекте. Название получил от нейротоксина, вводимого в организм хозяина, обладающего паралитическим действием (рис. 35 на цв. вкл.). Этот вид клещей можно обнаружить в 20-километровой полосе восточного побережья Австралии (рис. 2.12). В этой зоне *Ixodes holocyclus* является клещом, наиболее часто контактирующим с людьми и

их питомцами. Так как в этой зоне находятся многие густонаселенные регионы Австралии, случаи нападения этих клещей на людей, домашних и сельскохозяйственных животных являются довольно распространенным явлением. *Ixodes holocyclus* распространены во многих типах местообитаний, в частности, в лесных биотопах с большим количеством осадков (влажные леса, леса умеренного тропического пояса).

Случаи инфекции, как правило, возникают в сельской местности, но 10 % всех зарегистрированных случаев, по всей видимости, произошли в крупных городах. Заболевания в основном происходят в течение зимы и весны, но могут произойти в любое время в районах с умеренным климатом.



Рис. 2.12. Карта распространения Australian Paralysis Tick (*Ixodes holocyclus*)
https://en.wikipedia.org/wiki/Ixodes_holocyclus#/media/File:Ixodes_holocyclus_range_map.svg

Резервуарные животные – прокормители иксодовых клещей – коалы, бандикуты, опоссумы, кенгуровая крыса (рис. 36–39 на цв. вкл.), кенгуру.

Клиническая картина

Rickettsia australis – облигатный внутриклеточный бактериальный паразит, размножающийся в эндотелиальных клетках мелких кровеносных сосудов, вызывая васкулит.

Инкубационный период продолжается 7–10 дней. Клинические проявления болезни относительно мягкие. Наблюдается острое начало заболевания с повышением температуры, головной боли, миалгии.

В течение первых десяти дней болезни у пациентов появляется пятнистопапулезная или везикулярная сыпь. Иногда инфекция, вызванная *Rickettsia australis*, протекает с лихорадкой без сыпи. Лихорадка начинается с первого по 14-й день (обычно 7–10 дней) с момента присасывания клеща, а затем в течение нескольких дней – с сыпью. Сыпь может выглядеть как ветряная оспа, так как элементы сыпи (везикулы) могут содержать жидкость (рис. 40 на цв. вкл.).

Типичный первичный аффект и региональный лимфаденит встречаются в 65 % случаев. Первичный аффект (струп) – в виде черного пятна на месте присасывания клеща диаметром обычно 2–5 мм. Это выглядит, как корочка с покраснением и отеком вокруг нее. Обычно есть только один струп, если не было присасывания нескольких клещей. Часто наблюдают увеличение и болезненность расположенных рядом лимфатических узлов.

Другие симптомы включают ригидность затылочных мышц, тошноту, рвоту, спутанность сознания, боли в мышцах и суставах. Болезнь более тяжело протекает у пожилых пациентов.

Заболевания не сопровождаются развитием тромбогеморрагического синдрома и тромбоэмболических осложнений. Прогноз благоприятный. После заболевания формируется стойкий постинфекционный иммунитет.

Лабораторная диагностика

Квинслендский клещевой тиф диагностируется с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с корпускулярным антигеном *Rickettsia australis* с определением титров IgM- и IgG-антител в парных сыворотках, взятых в динамике

инфекционного процесса с интервалом 7–10 дней. ПЦР анализ биопсии кожи с места присасывания клеща – более современный способ диагностики.

Лечение

Болезнь протекает в две недели или около того, но можно вылечить быстрее антибиотиками (тетрациклинами). Поскольку лечение антибиотиками является очень эффективным, многие больные чувствуют себя настолько хорошо, что не приходят для взятия второго образца крови. Но этот второй тест исследования крови необходим для верификации диагноза квинслендского клещевого тифа.

Пятнистая лихорадка острова Флиндерса

Отличающийся от *R. australis* вид риккетсий группы КПЛ описан в 1991 г. в Тасмании (остров Флиндерса). Эта риккетсия получила название *Rickettsia honei* (Stenos J. et al., 1998). Её таксономическое положение показано на рисунке 2.13. Инфекция, вызванная этой риккетсией, получила название «Flinders Island spotted fever (FISF; *R. honei*)», т. е. пятнистая лихорадка острова Флиндерса. Она описана на северо-востоке Австралии (Тасмании) в 1991 году (Stewart R.S., 1991; Graves S.R. et al., 1991).

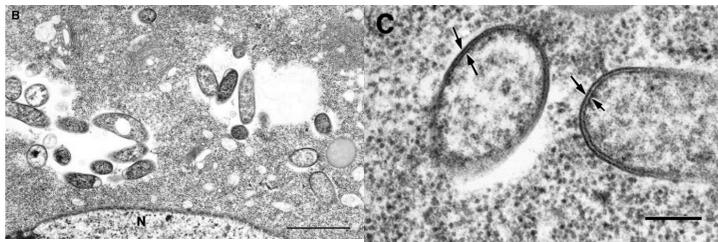


Рис. 2.13. Типичная грам-отрицательная структура *R. honei*.
Graves S.R. et al., 2006

Этиология

Rickettsia honei (также известная как TT-118) выявлена на трех континентах (Graves S., Stenos J., 2003). Первоначально

штамм этой риккетсии изолирован в Таиланде в 1962 г. (идентифицирован в 2001 г.), также выявлен на острове Флиндерс (Австралия) в 1993 г. и в Техасе (США) в 1998 году. На каждом из континентов *Rickettsia honei* связана с различными видами клещей. Оригинальный изолят (Thai Tick Typhus, штамм ТТ-118) выделен из пула личинок клещей родов *Ixodes* и *Rhipicephalus*. Позднее выявлена в клещах *I. granulatus* с крыс *Rattus rattus*. Штамм из Техаса (США) изолирован из клещей *Amblyomma cajennense* со скота. Недавно описано семь случаев острого заболевания, связанного с *R. hohei*, штамм «*marmionii*». Все случаи были подтверждены в ПЦР, серологических тестах, и выделением культуры.

Эпидемиология

Инфекция, этиологически связанная с *R. hohei*, встречается в Тасмании, на юго-востоке Австралии (рис. 2.14), а также в Таиланде («таиландский клещевой тиф»), в США (Техас) и на Сицилии (Stenos J. et al., 1998; Unsworth N.B. et al., 2005; Jiang J. et al., 2005; Graves S.R. et al., 2006). Клещи рептилий *Bothriocroton hydrosauri* (ранее *Aponomma hydrosauri*) являются резервуаром и переносчиками *R. honei* (Graves S.R. et al., 1993; Stenos J. et al., 2003). По данным Stenos J. с соавт. (2003), позвоночными хозяевами этих клещей («bluetongued lizard tick») являются tiger snakes (*Notechis scutatus*), copperhead snakes (*Austrelaps superbus*) и bluetongue lizards (*Tiliqua nigrolutea*) (рис. 2.15). В Таиланде штамм этой риккетсии вы-



Рис. 2.14. Границы распространения *Aponomma hydrosauri* (заштриховано) и вероятного распространения *Rickettsia honei* в Австралии. Graves S.R. et al., 2006

делен из клещей *Ixodes granulatus* (Kollars T.M. et al., 2001).

являются tiger snakes (*Notechis scutatus*), copperhead snakes (*Austrelaps superbus*) и bluetongue lizards (*Tiliqua nigrolutea*) (рис. 2.15). В Таиланде штамм этой риккетсии вы-

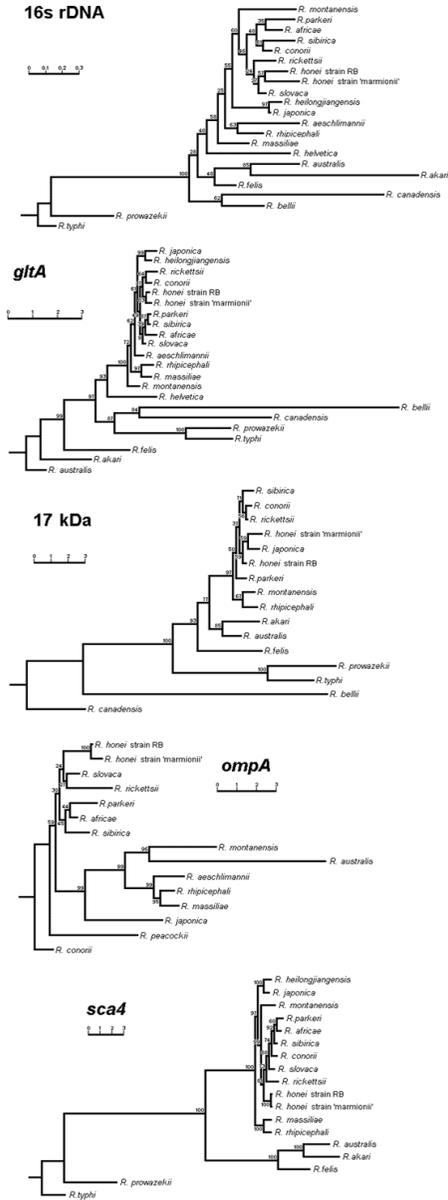


Рис. 43. Филогенетическое дерево риккетсий, полученное с помощью neighbor-joining анализа 16sRNA, *gltA*, 17-kDa, *ompA* и *Sca4* генов. Unsworth N.B. et al. (2007)

Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями являются лихорадка и головная боль. Первичный аффект наблюдается у 25 % больных, а региональный лимфаденит встречается в 55 % случаев. У части пациентов наблюдалась макулопапулярная сыпь, еще реже – наличие струпа. Отмечаются также миалгия, транзиторные арталгии, сыпь (Stewart R.S., 1991; Graves S.R. et al., 1991). Летальные исходы при этом риккетсиозе не описаны.

Клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*

На Дальнем Востоке России, в Китае и некоторых странах Юго-Восточной Азии выявляются случаи клещевых риккетсиозов, вызываемых различными риккетсиями группы КПЛ, в том числе – *Rickettsia heilongjiangensis*. Делаются попытки назвать эту инфекцию «дальневосточным клещевым риккетсиозом» (О.Ю. Медяников, В.А. Макарова, 2008), что неправильно по ряду причин. Как будет показано ниже, *R. heilongjiangensis* выявлена на отдаленных от Дальнего Востока территориях Алтайского и Красноярского краев. Секвенированием изолята ДНК из биоптата больного доказана этиология клещевого риккетсиоза, вызванного *R. heilongjiangensis*, в Алтайском крае (Гранитов В.М. и др., 2014). Кроме того, доказано, что на многих эндемичных территориях одновременно циркулируют различные виды патогенных риккетсий, прежде всего – *R. sibirica* и *R. heilongjiangensis* (Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012).

Этиология

Уже в первый период изучения клещевого риккетсиоза на Дальнем Востоке России возникали вопросы об отличиях возбудителя на различных территориях. Впервые о некоторых отличиях штамма Г. («Грамматчиков»), выделенного от больного в районном центре Барабаш Приморского края от штаммов риккетсий клещевого тифа Сибири, сообщает О.С. Коршунова. Одновременно З.М. Жмаева из клещей *H. concinna* в Приморье выделила «концинновый» штамм, оказавшийся близким к красноярскому штамму «Березин». К сожалению, по техниче-

ким причинам выделенные О.С. Коршуновой и З.М. Жмаевой штаммы не были сопоставлены.

Тем не менее Е.Н. Павловский (1947) считает вероятным, что «они различны в видовом отношении». В пользу такого заключения свидетельствуют: отличия температурной кривой у зараженных морских свинок, отсутствие скротального феномена и отрицательная реакция агглютинации у кроликов, зараженных штаммом Г.

В связи с этим академик Е.Н. Павловский указывает на существование на Дальнем Востоке России нескольких форм клещевых «сыпнотифозных лихорадок»: 1) передаваемых *H. concinna* и *D. silvarum* («концинновые» штаммы); 2) вызываемых штаммами Г. (вероятный переносчик – *H. concinna*); 3) краснотелковых, соответствующих лихорадке цуцугамуши.

Очаги этого риккетсиоза ранее были выявлены в Китае. Первый описанный штамм *R. heilongjiangensis* выделен в 1982 г. как Heilongjiang изолят (штамм 054) из клещей *Derma-centor silvarum*, собранных в провинции Heilongjiang на северо-востоке Китая (Lou D. et al., 1985). В 1992 г. в провинции Heilongjian в Китае описано 12 случаев заболеваний, связанных с укусами клещей и протекающих с лихорадкой, головной болью, сыпью, первичным аффектом, региональным лимфаденитом и конъюнктивитом (Wu Y. et al., 1994).

Как новый вид *R. heilongjiangensis* формально описан в 2003 г. (Fournier P.-E. et al., 2003). Штамм 054 описан как типовой 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.

Циркуляция этого возбудителя установлена на ряде удаленных друг от друга территорий Сибири и Дальнего Востока (Алтайский, Красноярский, Хабаровский и Приморский края), основным вектором являются клещи *Haemaphysalis concinna* (Шпынов С.Н. и др., 2003; Mediannikov O. et al., 2004; Shpynov S. et al., 2004).

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 (Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001).

R. heilongjiangensis выявлена в «пятнах» *H. concinna* в пределах нозоареала КР на Дальнем Востоке (Приморский край, клещи *H. concinna*), а также в эпидемически наиболее напряженных очагах КР в Алтайском (*H. concinna*) и Красноярском (*H. concinna*, *D. nuttalli*) краях (Шпынов С.Н. и др., 2003; Shrynov S. et al., 2004, 2006).

Необходимо отметить, что штаммы *R. heilongjiangensis* были изолированы в Омском НИИ природно-очаговых инфекций значительно раньше первых «китайских» штаммов, однако они идентифицированы лишь в последние годы. Первый штамм нового вида риккетсий выделил В.К. Ястребов в 1966 году. Это штамм «130», изолированный из клещей *H. concinna*, собранных в Красногорском районе Алтайского края и хранящийся в коллекции Омского НИИ природно-очаговых инфекций. Еще два штамма *R. heilongjiangensis*, выделенные в 1981 году (т. е. тоже до первых китайских штаммов), хранятся в этой коллекции. Эти штаммы выделены Т.А. Решетниковой из клещей *H. concinna*, собранных в Приморском крае (Shrynov S. et al., 2006; Рудаков Н.В. и др., 2006, Решетникова Т.А. и др., 2011).

Следовательно, первоначально штаммы этой «новой» риккетсии изолированы в России в 1966 г. и в 1981 г. (идентифицированы в 2006 г.), в дальнейшем – в Китае.

В Китае выявлены различные риккетсии группы КПЛ, прежде всего принадлежащие к *R. sibirica*, включая два подвида, i.e., *R. sibirica subsp. sibirica* – этиологический агент североазиатского (сибирского) клещевого риккетсиоза в клещах *Derma-centor silvarum* и *D. sinicus* в Северном Китае и *R. sibirica subsp. mongolotimonae* – агент лимфангит-ассоциированного риккетсиоза, изолированного из *Hyalomma asiaticum* во Внутренней Монголии (Yu X.J. et al., 1993; Zhang L. et al., 2006 и др.).

Наряду с *R. sibirica* в Китае установлена циркуляция отличающихся от нее видов риккетсий этой группы, прежде всего *R. heilongjiangensis* (Lou D. et al., 1985; Fan M.Y. et al., 1987; Yu X. et al., 1993; Wang G. et al., 1998).

Эпидемиология

В Китае типовой штамм *R. heilongjiangensis* «054» выделен в провинции Heilongjiang на северо-востоке Китая из клещей *Dermacentor silvarum* (Lou D. et al., 1985). Однако в России на отдаленных друг от друга территориях Дальнего Востока (Приморский и Хабаровский края) и Сибири (Алтайский и Красноярский края) *R. heilongjiangensis* выявлена в клещах *H. concinna* (рис. 41 на цв. вкл.) «в пятнах» ареала этого вида.

Отдельной регистрации клещевых риккетсиозов, вызванных *R. sibirica* и *R. heilongjiangensis*, на общих эндемичных территориях не осуществляется и технически сложно (необходима ПЦР с последующим секвенированием положительных на риккетсии проб ДНК, оптимально – из кожных биоптатов с мест присасывания переносчиков). Однако, исходя из данных Г.М. Цыганкова (1948), Р.Я. Киреевой (1958), О.Ю. Медяникова и В.А. Макаровой (2008) по Хабаровскому краю, на очаговых территориях которого в качестве переносчика риккетсий группы КПЛ преобладает *H. concinna*, и знания биологии этого переносчика, можно с достаточной вероятностью говорить о преимущественно летней (июнь-июль) заболеваемости клещевым риккетсиозом, вызванным *R. heilongjiangensis*.

Можно также предположить, что на территориях со смешанной иксодофауной и параллельной циркуляцией *R. sibirica* и *R. heilongjiangensis* в начале эпидемического сезона должны преобладать случаи, связанные с клещами рода *Dermacentor* (*D. nuttalli* в горно-степных очагах Алтайского края и лесостепных очагах Красноярского края; *D. silvarum* в лесостепных очагах Дальнего Востока и некоторых территориях Сибири) и преимущественно *R. sibirica*, в дальнейшем повышается эпидемическая активность (и значимость) *H. concinna* и, соответственно, *R. heilongjiangensis*. По результатам проведенных нами исследований из двух «концинных» штаммов риккетсий из Алтайского края один идентифицирован как *R. sibirica*, второй – *R. heilongjiangensis*, в Приморском крае оба «концинных» штамма идентифицированы как *R. heilongjiangensis*.

Клиническая картина

Г.М. Цыганков (1948), 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», считал, что «признать идентичность сопоставляемых форм пока нельзя. Это дает основание предполагать существование в отдельных районах Дальневосточного края особого риккетсиоза». По данным Р.Я. Киреевой (1958) кривая заболеваемости в Хабаровском крае достигает максимума в июле (41,2 %) и совпадает с сезонной активностью основного переносчика – клещей *H. concinna*.

Относительно недавно случаи клещевого риккетсиоза, вызванные *R. heilongjiangensis* и клинически схожие с КСТ, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае (Mediannikov O.et al., 2004). О.Ю. Медяниковым с соавторами удалось установить этиологию случаев клещевого риккетсиоза на юге Хабаровского края как вызванных *R. heilongjiangensis*.

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

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* (Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012).

Японская пятнистая лихорадка

В Японии установлена циркуляция четырех официально признанных видов риккетсий группы КПЛ: *R. japonica*, *R. helvetica*, *R. tamurae* и *R. asiatica*. В клещах *Ixodes ovatus*, *Ixodes persulcatus* и *Ixodes monospinosus* идентифицирована риккетсия, идентичная или близкая к *Rickettsia helvetica* (Fournier P.-E. et al., 2002). *R. tamurae* была изолирована из *A. testudinarium*

(Fournier P.-E. et al., 2006). Последняя из внесенных в официальный перечень риккетсий, распространенных в Японии, – *R. asiatica*, впервые была изолирована в 1993 году из нимфы *I. ovatus* (Fujita H. et al., 1999) и описана как новый вид в 2006 году (Fujita H. et al., 2006). Патогенность этой риккетсии для человека в настоящее время неизвестна.

Возбудитель японской клещевой лихорадки (ЯПЛ), распространенной преимущественно на южных островах в Японии (о. Кюсю, Сикоку и Хонсю, рис. 42, 43 на цв. вкл.), *R. japonica* – наиболее изученный вид риккетсий в этом регионе (Uchida T. et al., 1985; Okada T. et al., 1990; Uchiyama T. et al., 1990; Uchida T., 1993). *R. japonica* была идентифицирована в нескольких видах клещей, включая *H. longicornis*, *H. flava*, *H. formosensis*, *H. hystricis*, *D. taiwanensis* и *I. ovatus* (Mahara F., 1997; Fournier P.-E. et al., 2002).

Заболевание впервые описано врачом Mahara в 1984 г. (Mahara F., 1984, 1985). К настоящему времени в Японии описано более 100 случаев заболевания. Инкубационный период составляет от 5 до 21 дня (чаще 7–11 дней). Клиника соответствует другим клещевым риккетсиозам: температура, головная боль, первичный аффект и пятнисто-папулезная сыпь. Обычно первичный аффект единичный, но иногда бывает их 2–3. Первичный аффект (рис. 44 на цв. вкл.) при ЯПЛ меньше, чем при цуцугамуши, сыпь часто геморрагическая и преобладает на конечностях (рис. 45 на цв. вкл.).

Увеличение печени и селезенки наблюдается с 3–4-го дня болезни. Описаны случаи энцефалита, вызванные *R. japonica*.

До введения в практику антибиотиков летальность колебалась от 20 % (в Японии) до 0,6–8 % (на Филиппинских островах). При современной антибиотикотерапии летальных исходов не наблюдается (Fournier P.-E. et al., 2005).

Случай японской пятнистой лихорадки зарегистрирован в Южной Корее. Изолированный от пациента штамм на основании анализа нуклеотидных последовательностей пяти генов (16S rRNA, *gltA*, *ompA*, *ompB*, *sca4*) идентифицирован как относящийся к *R. japonica* (Chung M.N. et al., 2006). Риккетсия, близкородственная *R. japonica*, изолирована из клещей *H. hystricis* в Таиланде (Takada N. et al., 2009).

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia helvetica* («*aneruptive fever*»)

Название этого риккетсиоза происходит от англ. *aneruptive fever*, т. е. «лихорадка, не сопровождаемая сыпью». В Швейцарии из клещей *I. ricinus* выделена в 1979 г. и впоследствии идентифицирована *Rickettsia helvetica* (Beati L. et al., 1993). Риккетсии этого вида обнаружены во многих странах, где *I. ricinus* является их вектором и резервуаром, – во Франции, Швеции, Словении, Португалии, Италии, Испании, Польше и Марокко, а также в клещах *D. reticulatus* в Хорватии (Beninati T. et al., 2002; Fournier P.-E. et al., 2004; Parola P. et al., 2005; Sarih M. et al., 2008; Chmielewski T. et al., Dobec G. et al., 2009). Распространение *R. helvetica* не ограничено только Европой, но выявлено и в Азии, в частности в Японии (Fournier P.-E. et al., 2002).

Необходимо отметить, что риккетсия, идентичная или близкая *R. helvetica*, выявлена в клещах *Ixodes persulcatus* в Омской области (Шпынов С.Н. и др., 2005). Кроме того, ДНК *R. helvetica* выявлена у пациентов с острыми лихорадящими состояниями после присасывания клещей в Пермском крае (Нефедова В.В. и др., 2008). Указанное позволило нам констатировать возможность распространения *R. helvetica* или *R. helvetica*-подобных вариантов риккетсий в Евразии в ареалах клещей комплекса «*I. ricinus-I. persulcatus*» (Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012).

R. helvetica – один из немногих видов риккетсий, который обычно при использовании праймеров на *ompA* не амплифицирует ПЦР-продукт (Parola P. et al., 1998; Vroouqui P. et al., 2004). Поэтому для окончательной идентификации используют ПЦР с последующим секвенированием гена цинрат-синтазы (*gltA*).

R. helvetica считали непатогенной для человека риккетсией ≈ 20 лет после открытия. Однако в 1999 г. с ней связали летальные случаи перимиокардита у пациентов в Швеции (Nilsson K. et al., 1999). 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. Эта же группа авторов описала спорную ассоциацию между *R. helvetica* и саркоидозом

в Швеции (Nilsson K. et al., 2002) и нашли ДНК *R. helvetica* в аортальных клапанах (Nilsson K. et al., 2005). Однако доказанность этих связей дискутируется некоторыми авторами (Parola P. et al., 2005), а дополнительные исследования не выявили антител к риккетсиям в группе больных саркоидозом из Швеции (Planck A. et al., 2004).

В 2000 году сероконверсия к *R. helvetica* была описана во Франции у пациента с неспецифическим лихорадочным заболеванием (Fournier P.-E. et al., 2000). Серологические данные, включая перекрестную абсорбцию и вестерн-блоттинг, подтвердили роль *R. helvetica* как этиологического фактора заболевания. Серологические находки у пациентов после присасывания клещей и с лихорадками неясного происхождения выявлены в Швейцарии, Италии, Франции и Таиланде во время острой или после *R. helvetica* инфекции (Parola P. et al., 2003; Fournier P.-E., 2004). Небольшое количество больных с серологически подтвержденным диагнозом имело относительно мягкое, проходящее без лечения заболевание, проявлявшееся головными и мышечными болями, редко – с сыпью или струпом на месте присасывания клеща.

Для подтверждения патогенности *R. helvetica* необходимы изоляция и изучение штаммов из клинических проб. 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* (Nilsson K. et al., 2010).

Риккетсиоз, вызываемый *R. aeschlimannii*

В 1997 г. Beati с соавторами описали новую риккетсию – *Rickettsia aeschlimannii*, изолированную в Марокко из клещей *Hyalomma marginatum marginatum*, где ранее клиницисты выявляли преимущественно средиземноморскую лихорадку.

В 2002 г. описан случай инфекции, вызванной *R. aeschlimannii*, у туриста, вернувшегося из Марокко во Францию (Raoult D. et al., 2002). Этиологическая роль этой риккетсии подтверждена серологически и с помощью ПЦР. Заболевание у

этого 36-летнего мужчины выражалось в лихорадке до 39,5 °С, генерализованной макуло-папулезной сыпи и первичном аффекте в виде везикулы, которая некратизировалась и превращалась в типичный струп («tache noire») – черное пятнышко, характерное для средиземноморской лихорадки. Вторым случаем выявлен в Южной Африке в 2002 г. (Pretorius A.M., Birtles R.J., 2002). У пациента развился первичный аффект на месте присасывания клеща (рис. 46 на цв. вкл.), остальные симптомы не развились в связи с лечением антибиотиками. Назначение доксициклина привело к abortивной форме инфекции и быстрому выздоровлению.

R. aeschlimannii филогенетически дистанцирована от *R. conorii*, наиболее тесно связана с *R. rhipicephali* и *R. montanensis*, которые не были описаны как патогены человека.

Эта риккетсия выявлена также в клещах *H. marginatum rufipes* в Зимбабве, Нигере и Мали; в клещах *H. marginatum marginatum* в Португалии, Хорватии, Испании, Греции, Алжире и в Египте; в обоих указанных видах клещей на Корсике (Matsumoto K. et al., 2004; Parola P. et al., 2005; Loftis A.D. et al., 2006). *H. marginatum marginatum* известны как «средиземноморские *Hyalomma*» и могут составлять до 42 % клещей со скота в Марокко. Эти клещи могут быть основным резервуаром *R. aeschlimannii*, а ареал *R. aeschlimannii* соответствовать ареалу *H. marginatum marginatum* (рис. 47 на цв. вкл.). Позднее *R. aeschlimannii* выявлена в клещах *H. marginatum* в Германии (Rumer L. et al., 2011).

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* генотипирована нами в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алма-Атинской области Казахстана, где в предыдущие десятилетия зарегистрированы случаи «клещевого риккетсиоза» (Shrynov S. et al., 2004). В дальнейшем эта риккетсия была выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* (Шпынов С.Н. и др., 2006).

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia felis*: риккетсиоз кошачьих блох (*cat flea Rickettsiosis*)

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia felis*, не имеет официального русскоязычного названия, в англоязычной литературе чаще обозначается «cat flea rickettsiosis», т. е. «риккетсиоз кошачьих блох». *R. felis* впервые выявлена в 1990 году как «ELB agent» из эпителиальных клеток средней кишки кошачьих блох *Ctenocephalides felis* (Adams J.R. et al., 1990). Относительно недавно установлено, что в США кошки (в том числе дикие) и специфический для них вид блох *Ctenocephalides felis* обеспечивают циркуляцию и сохранение нового вида риккетсий, вызывающего тифоподобное заболевание у людей, – *R. felis* (Azad A.F. et al., 1997) (рис. 2.16 и 2.17).

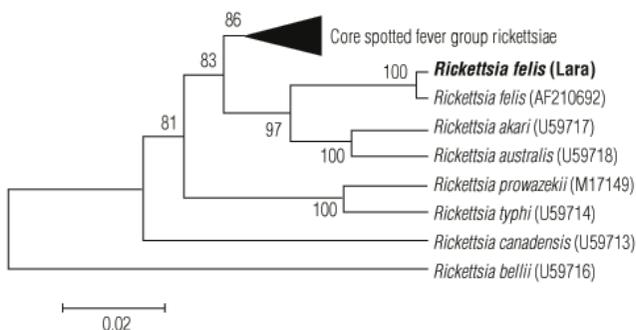


Рис. 2.16. Взаимосвязи фрагмента 1077 п.о. гена цитрат-синтазы *R. felis* с изветными видами риккетсий с использованием neighbor-joining алгоритма. Williams M. et al., 2011

Роль *R. felis* как патогена продемонстрирована путем ее детекции молекулярно-биологическими методами у пяти больных из Техаса, Мексики и Бразилии (Schriefer M.E. et al., 1994; Zavala-Velasquez J.E. et al., 2000; Raoult D. et al., 2001). Последующая изоляция и изучение штамма в 2000 г. и применение методов серологической диагностики позволило выявить дополнительно три случая заболевания (Raoult D. et al., 2001).

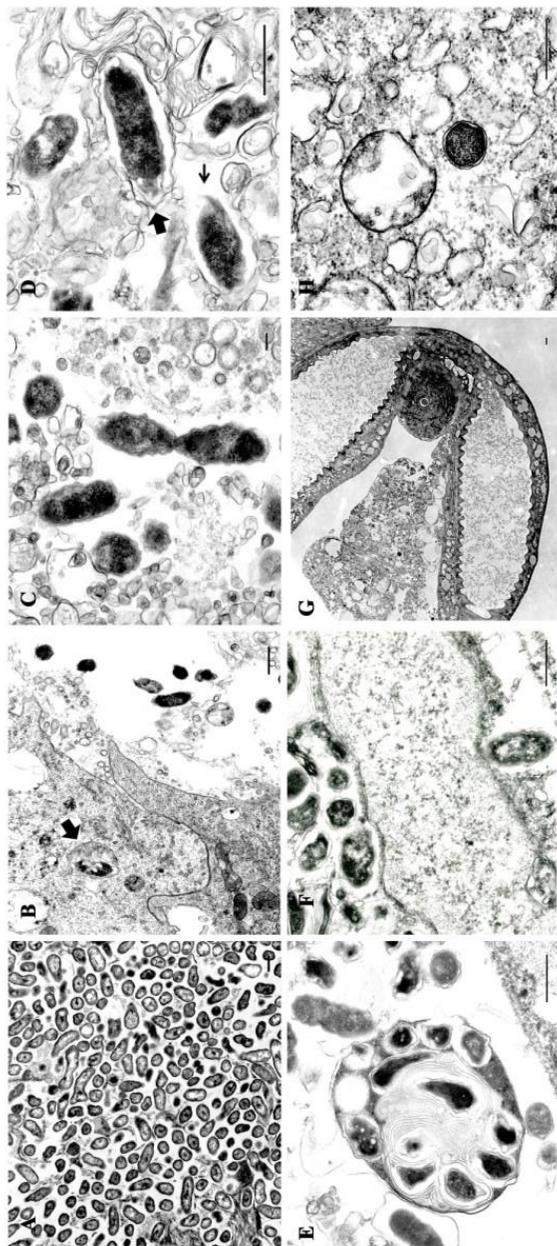


Рис. 2.17. Электронные микрофотографии тканей блох на 28-й день инфицирования of *R. felis*.
 A-D – кишка; A – массивное накопление риккетсий; B – разрушенные риккетсии в фаголизосоме (стрелка);
 C – деление риккетсий; D – риккетсии в вакуоле (толстая стрелка) или выход из вакуоли (тонкая стрелка);
 E-F – риккетсии в яичнике; G-H – слюнные железы; H – типичная структура клеточной стенки риккетсий,
 содержащей трехслойную мембрану. Bar=500 nm. Tharraig C. et al. (2013)

По антигенной структуре *R. felis* оказалась близка к группе сыпного тифа, однако дальнейшее изучение ее молекулярно-генетических характеристик (рис. 48 на цв. вкл.) показало ее наибольшую близость к *R. akari* и *R. australis* (Radulovic S. et al., 1995; Azad A.F. et al., 1997; Bouyer D.H. et al., 2001).

Инфекция, вызываемая *R. felis*, связана с нападением на человека кошачьих блох и проявляется первичным аффектом на месте укуса блохой, лихорадкой, миалгией, сыпью (рис. 48 на цв. вкл.), неврологическими нарушениями. Инфекция выявлена в Евразии, Америке, Африке.

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia slovaca*: синдром TIBOLA (DEBONEL, SENLAT)

Считавшаяся ранее непатогенной *R. slovaca* впервые выделена в 1969 г. в бывшей Чехословакии Brezina et al. (1969) и отнесена к группе КПЛ (Sekeyova Z. et al., 1998). В дальнейшем штаммы этого возбудителя выделены в Армении (Tarasevich I.V. et al., 1976), Австрии (Sixl W. et al., 1973), Германии (Rehacek J. et al., 1977), Венгрии (Rehacek J. et al., 1979). В конце 1980-х были получены косвенные данные, свидетельствующие также о вероятности циркуляции *R. slovaca* в европейской части России, Болгарии, Бельгии (Rehacek J., Tarasevich I.V., 1988). Недавно установлено распространение штаммов этого возбудителя во Франции, Швейцарии, в Крыму, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии (Punda-Polic V. et al., 2002; Oteo J.A. et al., 2006; Chmielewski T. et al., 2009; Selmi M. et al., 2009 и др.).

Нами по результатам исследований с моноклональными антителами впервые установлено распространение близких по антигенной структуре к *R. slovaca* риккетсий в азиатской части России (Рудаков Н.В. и др., 1996; Rudakov N.V. et al., 1999). В 2001 г. *R. slovaca* была генотипирована в иксодовых клещах *D. marginatus* на двух административных территориях европейской части России – в Воронежской области и Ставропольском крае (Шпынов С.Н. и др., 2001). В России единственный штамм *R. slovaca* был выделен в Мокроусовском районе Курганской

области (Зауралье) в 1969 г. д.м.н. М.С. Шайманом из клещей *D. marginatus* (Шпынов С.Н.и др., 2003).

R. slovaca была генотипирована нами в снятом с пациента клеще *D. reticulatus* в Омской области в 2014 году, что является самой восточной находкой этой риккетсии в России к настоящему времени.

В последнее время *R. slovaca* рассматривается как агент лимфоаденопатии от присасывания клеща – синдрома TIBOLA: от «**tick-borne lymphadenopathy**» (Lakos A., Raoult D., 1999), DEBONEL: «**Dermacentor borne necrosis-lymphadenopathy**» – *Dermacentor*-обусловленные некротическая эритема и лимфоаденопатия (Ibarra V. et al., 2006) или SENLAT: **scalp-eschar and neck lymphadenopathy** – первичный аффект волосистой части головы и шейная лимфаденопатия (Angelakis E. et al., 2010). Основным переносчиком являются клещи *Dermacentor marginatus* (рис. 50 на цв. вкл.).

В 1997 году описан первый случай инфекционного заболевания, вызванного *R. slovaca* (Raoult D. et al., 1997). В настоящее время в Европе подтверждены несколько случаев синдрома TIBOLA, связанных с *R. slovaca*, главным образом, в Венгрии, Франции и Испании (Lakos A., 1997; Cazorla C. et al., 2003; Ibarra V. et al., 2006), в Болгарии (Komitova R. et al., 2013), в Германии (Rieg S. et al., 2011).

Инкубационный период заболевания около 7 дней. Клиническая картина отличается от классических клещевых риккетсиозов. Заболевания преимущественно поражают детей, пожилых лиц, часто с дефектами иммунитета. Наиболее характерен первичный аффект в затылочной области, отмечается региональный лимфаденит, частичная алопеция на месте присасывания после болезни (рис. 51, 52 на цв. вкл.). Лихорадка чаще субфебрильная, сыпь может отсутствовать (Parola P. et al., 2009; Oteo J.A., Portillo A., 2012).

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia raoultii*

Три новых риккетсии, тесно генетически связанные с *R. massiliae* (*R.sp.RpA4*, *R.sp.DnS14*, *R.sp.DnS28*), впервые описанные с использованием амплификации и секвенирования *rrs*

(16S rRNA), *gltA* и *ompA* генов в Астраханской области (*R.sp.RpA4* – от «*Rhipicephalus pumilio*-Астрахань 4») и в Республике Алтай (*R.sp.DnS14*, *R.sp.DnS28* – *Dermacentor nuttalli* – Сибирь 14 и 28) Е.Б. Рыдкиной с нашим участием (Rydkina E. et al., 1999).

Эти риккетсиальные агенты формируют достоверный кластер внутри *Rickettsia massiliae* группы. Данная группа имеет определенные филогенетические и фенотипические характеристики и включает *R.massiliae*, *R.rhipicephali*, *R.aeschlimannii* и *R.montanensis*, которые отличаются от остальных представителей рода *Rickettsia* своей устойчивостью к рифампицину, обусловленной Phe-to-Leu мутацией в гене *rpoB* (Rolain J.M. et al., 1998; Drancourt M., Raoult D., 1999). В связи со сходством изученных фрагментов геномов RpA4, DnS14 и DnS28 было высказано предположение, что эти три генотипа принадлежат к одному новому виду (Rydkina E. et al., 1999).

Широкое распространение этих генотипов риккетсий было выявлено нами в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана (Шпынов С.Н. и др., 2003, 2005; Shpynov S. et al., 2006). Девять штаммов этих генотипов, изолированных с использованием клещевой модели, депонировано нами во Всероссийском музее риккетсиальных культур (Samoilenko I.E. et al., 2005). Эти изоляты успешно культивированы на культурах клеток Vero и Her-2, однако они не культивировались в биопробах на морских свинках и развивающихся куриных эмбрионах. Всего с использованием клещевой экспериментальной модели и метода моделирования естественного цикла репродукции иксодид с оценкой трансфазовой и трансвариальной передачи выделено и изучено 9 штаммов трех генотипов *Rickettsia raoultii*. Из них три штамма генотипа DnS28 (два штамма выделены из клещей *Dermacentor nuttalli* из Республики Алтай, один – из клещей *D.silvarum* из Бурятии), один – генотипа DnS14 (из клещей *D.silvarum* из Бурятии) и пять – генотипа RpA4 (из них четыре – из клещей *D.marginatus* из Карагандинской области Республики Казахстан, один – из клещей *D.reticulatus* из Омской области).

В 2008 году эти генотипы формально описаны как принадлежащие к новому виду риккетсий группы КПЛ *Rickettsia raoultii* sp. nov. Вид назван в честь руководителя лаборатории риккетсиозов Средиземноморского университета профессора Didier Raoult (Mediannikov O. et al., 2008).

В дальнейшем выявлено широкое распространение *Rickettsia raoultii* (генотипы *RpA4*, *DnS14*, *DnS28*) преимущественно в клещах рода *Dermacentor* в Европе (Франция, Испания, Германия, Португалия, Венгрия, Польша), в Азии и Северной Африке, отмечена высокая инфицированность клещей этой риккетсией. Вероятно, географическое распространение *R. raoultii* соответствует распространению клещей рода *Dermacentor*, а ареал этого вида риккетсий занимает обширные территории от азиатской части России до Северной Африки (Sprunov S. et al., 2004; Шпынов С.Н. и др., 2005; Oteo J.A. et al., 2006; Sreter-Lancz Z. et al., 2006; Sarih M. et al., 2008; Parola P. et al., 2009; Chmielewski T. et al., 2009; Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012).

Патогенность этих генотипов *Rickettsia raoultii* для человека окончательно не установлена, однако в Европе получены данные об их вероятной роли в возникновении синдрома TIBOLA, который ранее связывали только с *R. slovaca* (Raoult D. et al., 1997, 2002). В настоящее время роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента синдрома TIBOLA (от англ. «**tick-borne lymphadenopathy**» – лимфаденопатия после присасывания клеща) или DEBONEL (**D**ermacentor-**borne** **n**ecrosis **e**rythema and **l**ymphadenopathy) подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных (Ibarra V. et al., 2006; Parola P. et al., 2009).

В 2002 году ДНК *R. raoultii* была обнаружена в клеще *D. marginatus*, снятом с кожи головы пациента, у которого во Франции диагностирован синдром TIBOLA/DEBONEL (Mediannikov O. et al., 2008). Кроме того, ДНК *R. raoultii* была обнаружена в крови пациента с синдромом TIBOLA/DEBONEL (Ibarra V. et al., 2005).

R. raoultii, вероятно, более широко распространена в популяциях клещей *D. marginatus* и *D. reticulatus*, чем *R. slovaca*. Так, например, на юго-востоке Испании, 73 % из 101-го клеща *D. marginatus* были инфицированы *R. raoultii* и 27 % – *R. slova-*

ca (Marquez F.J. et al., 2006). Подобные различия обнаружены в Германии, Португалии, Нидерландах и Испании (Dautel H. et al., 2006; Vitirino L. et al., 2007; Nijhof A.M. et al., 2007; Marquez F.D., 2008).

Однако случаев заражения *R. slovaca* зарегистрировано больше. Это позволяет предположить, что *R. raoultii* менее патогенна для человека. При обследовании 86 пациентов с синдромом TIBOLA/DEBONEL молекулярно-биологическими и серологическими методами в 65 % случаев этиологический агент был определен либо как *R. slovaca* (49/87,5 %), либо *R. raoultii* (7/12,5 %) (Marquez F.J. et al., 2006).

Недавно описано два случая инфекции, связанной с *Rickettsia raoultii* в Китае (Jia N. et al., 2014), при отсутствии классической клиники КР или TIBOLA, с преобладанием местных проявлений на месте присасывания клеща в виде болезненной эритематозной сыпи.

В связи с этим приводим наши, ранее не опубликованные, результаты обследования пациентов после присасывания клещей в Сибири (Рудаков Н.В. и др., 2015). В 2006 г. в г. Омске и Любинском районе Омской области выявлены и обследованы три пациента в возрасте 7, 12 и 39 лет, инфицированные *R. raoultii*.

Пациентка Р. Отмечает присасывание самки клеща *D. reticulatus* 17 апреля 2006 г. Госпитализирована в ГДКБ № 3 с диагнозом «лимфаденит». Результаты исследования снятого клеща в ИФА на наличие антигена вируса клещевого энцефалита (КЭ) и ПЦР на *Borelliasp.* – отрицательные; ПЦР на *Rickettsia sp.* – положительный результат. При определении нуклеотидной последовательности фрагмента гена *ompA* – 100 % гомологии с генотипом RpA 4 *R. raoultii*. Результаты исследования крови от 21.04.06 в ИФА на антитела к вирусу КЭ и боррелиям группы ИКБ, а также ПЦР на выявление ДНК *Rickettsia sp.* – отрицательные; ИФА на антитела к возбудителям КЭ и ИКБ от 15.05.06 (через месяц) – отрицательные.

Пациентка Я. Присасывание самки клеща *D. reticulatus*. Диагноз «лимфаденит». Результаты исследования снятого клеща в ИФА на наличие антигена вируса КЭ и ПЦР на *Borellia sp.* – отрицательные. Выявление ДНК *Rickettsia sp.* методом ПЦР:

в клеще – положительный результат, в крови больной на третий день после присасывания клеща – отрицательный результат. Нуклеотидная последовательность фрагмента гена *ompA* на 99,5 % гомологична с таковой у генотипа RpA 4 *R. raoultii*, а фрагмента гена *gltA* – на 98,6 % с этим генотипом.

Пациентка Р. Присасывание самки клеща *D. reticulatus*. Субфебрильная температура, эритематозная реакция на месте присасывания клеща. Результаты исследования клеща: ИФА на наличие антигена вируса КЭ и ПЦР на *Borellia* sp. – отрицательные результаты; ПЦР с праймерами *Rickettsia* sp. – положительный результат. Нуклеотидная последовательность фрагмента гена *ompA* на 99,6 % гомологична, а фрагмента гена *gltA* – на 100 % последовательностям аналогичных локусов генотипа RpA 4 *R. raoultii*.

Кроме того, при исследовании в РСК с антигеном *R. sibirica* 174-х сывороток крови от пациентов из Усть-Тарского района Новосибирской области и 21-го – из Алтайского края, заболевших после укуса клеща, получены отрицательные результаты. Однако выявлено 12 (6,8±1,9 %) больных из Усть-Тарского района и 9 (42,8±10,8 %) больных из Алтайского края, сыворотки крови которых положительно реагировали в РСК с антигенами генотипов RpA 4 и DnS 28 *R. raoultii*.

Лечащие врачи в России редко обращают внимание на признаки синдрома TIBOLA, а клинические проявления риккетсиоза, вызванного *R. raoultii*, выражены значительно слабее, чем при «классическом» клещевом риккетсиозе, обусловленном *R. sibirica*. Поэтому диагноз чаще всего основывается на характерной кожной реакции в месте присасывания клеща и результатах серологического исследования пациента. TIBOLA преимущественно наблюдается при присасывании клеща к затылочной области, причем чаще у детей или пожилых больных. При присасывании клеща, например, к абдоминальной области, как показали китайские исследователи (Jia N. et al., 2014), лимфаденит (лимфаденопатия) не выявлялся. В Омской области из трех больных у двух выявлены лимфадениты и у одного – эритематозная реакция на месте присасывания клеща. Предварительный диагноз «реакция на укус клеща» ставится достаточно часто и, по крайней мере, в части случаев связан с инфицирова-

нием риккетсиями, что показано нами на примере пациентов из Омской области (Рудакова С.А. и др., 2007; Пеньевская Н.А. и др., 2009).

Таким образом, в результате проведенных исследований и данных литературы можно заключить, что *R. raoultii* – наиболее часто встречающаяся риккетсия у клещей рода *Dermacentor* в России. С учетом значительной инфицированности этой риккетсией переносчиков и высокой частотой контактов населения с ними в лесостепной зоне РФ, несомненно, актуально выявление риккетсий в клещах, снятых с покусанных ими людей и назначение в случае положительных результатов превентивной терапии. Особое внимание необходимо обратить на этиологическую расшифровку диагностических заключений «реакция на укус клеща» и дифференциацию случаев лимфаденитов у пациентов, имевших контакт с иксодовыми клещами. Полученные нами результаты обосновывают необходимость организации дифференциальной лабораторной диагностики инфекций, передающихся иксодовыми клещами (с учетом сочетанности природных очагов), для оптимизации этиотропной терапии, а также для упорядочения номенклатуры заболеваний в статистических формах отчетности по инфекционным заболеваниям.

2.3. НОВЫЕ РИККЕТСИОЗЫ

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia massiliae*

Во Франции, Португалии, Греции и в Центрально-Африканской Республике из клещей рода *Rhipicephalus* изолированы штаммы риккетсий группы КПЛ, идентифицированные как новый вид – *Rickettsia massiliae* (Beati L., Raoult D., 1993). Этот вид широко распространен в мире и ассоциируется с клещами рода *Rhipicephalus* (Beati L., Raoult D., 1993; Dupont T.H. et al., 1994; Ereemeeva M. et al., 2006; Oteo J.A. et al., 2006). Его патогенность предполагалась в связи с сероконверсией к *Rickettsia massiliae* в некоторых случаях средиземноморской лихорадки (Cardenosa N. et al., 2003).

До настоящего времени описаны считанные случаи *R. massiliae*-инфекции, подтвержденные молекулярными методами. Первый случай был подтвержден исследованием образца крови с диагнозом средиземноморской лихорадки в Италии; образец крови хранился в течение 20 лет, прежде чем была изолирована *R. massiliae* (Vitale G. et al., 2006). Во втором случае *R. massiliae*-инфекция была выявлена у пациента с пятнистой лихорадкой и острой потерей зрения в южной Франции (Parola P. et al., 2008).

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 также в связи с детекцией этого микроорганизма в образцах из струпа больной в Новом Свете (Буэнос-Айрес, Аргентина) молекулярными методами (García-García J.C. et al., 2010, рис. 53, 54 на цв. вкл.).

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia parkeri*

В 1939 году энтомолог и риккетсиолог R. R. Parker описал изоляцию бактерии из «Gulf Coast ticks» («клещей Мексиканского залива») *Amblyomma maculatum* (рис. 55 на цв. вкл.),

собранных в местечке Liberty в Техасе (Parker R.R. et al., 1939). При заражении морских свинок клещевым «maculatum» агентом у животных развивалась мягкая лихорадочная картина, напоминающая другие риккетсиозы группы КПЛ (Parker R.R. et al., 1939; Parker R.R., 1940). В дальнейшем эта бактерия охарактеризована как риккетсия группы КПЛ и названа *Rickettsia parkeri* (Lackman D.B. et al., 1949, 1965).

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 *Amblyomma triste* (Pacheco R.C. et al., 2006; Silveira I.W. et al., 2007; Nava S. et al., 2008), в США – почти исключительно в клещах *A. maculatum* (Paddock C.D. et al., 2004; Sumner J.W. et al., 2007).

Недавно установлена этиологическая роль *R. parkeri* в развитии у человека риккетсиоза, клинически отличающегося от лихорадки Скалистых гор (рис. 56 на цв. вкл.). 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* (Fan M.Y. et al., 1987; Paddock C.D. et al., 2004, 2008; Whitman T.J. et al., 2007).

Случаи заболевания, вызванные этим микроорганизмом и подтвержденные с помощью молекулярных методов, были в основном описаны в Северной Америке (Paddock C.D. et al., 2004, 2008; Whitman T.J. et al., 2007; Cragun W.C. et al., 2010; Myers T. et al., 2013), а ретроспективные исследования показали, что некоторые случаи пятнистой лихорадки Скалистых гор могли быть вызваны *R. parkeri* (Raoult D., Paddock C.D., 2005). В Южной Америке два молекулярно подтвержденных случая инфицирования людей *R. parkeri* были зарегистрированы в Аргентине, а недавние результаты молекулярных исследований свидетельствуют о большой вероятности распространения этой инфекции также в Бразилии (Spolidorio M.G. et al., 2010; Romer Y. et al., 2011; Silva N. et al., 2011). Первый подтвержденный случай *R. parkeri* инфекции выявлен у пациента, который вернулся в Испанию после заражения в Уругвае (Portillo A. et al., 2013).

Риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia monacensis*

Недавно описан новый вид риккетсий группы КПЛ – *R. monacensis*, впервые изолированный в Германии из клещей *Ixodes ricinus* (Simser J.A. et al., 2002), риккетсии этого вида выявлены также в клещах в Венгрии и Испании. Пятью годами позднее в Северной Испании *R. monacensis* идентифицирована как причина возникновения острого, похожего на средиземноморскую лихорадку, риккетсиоза, передаваемого клещами (Jado I. et al., 2007). Отмечены общий дискомфорт, головные и суставные боли, незудящая, распространенная макулопапулезная или эритематозная сыпь с отсутствием первичного аффекта. Этиологическая роль этой новой риккетсии установлена посредством выделения культуры и детекции микроорганизма в образцах крови пациентов.

Типовой штамм *Rickettsia monacensis* sp. nov. IrR/Munich T выделен из клещей *Ixodes ricinus*, собранных в парковой зоне г. Мюнхена (Германия). Риккетсии культивировали *in vitro* в клеточной линии ISE6 из клещей *Ixodes scapularis*. BLAST анализ нуклеотидных последовательностей генов 16S rRNA, цитратсинтазы, 190-kDa риккетсиального протеина наружной мембраны A (rOmpA) показал (рис. 2.18), что изолят относится к группе КПЛ и тесно связан с другими риккетсиями, ассоциированными с *I. ricinus*.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей *omp A* гена показал, что изолят отличается от известных видов риккетсий. *R. monacensis* реплицировалась в клеточных линиях из клещей *I. ricinus* (IRE11) и *Dermacentor andersoni* (DAE100), линиях клеток млекопитающих L-929 и Vero, вызывая лизис клеток.

Трансмиссионная электронная микроскопия инфицированных ISE6 и Vero клеток показала наличие риккетсий в цитоплазме, псевдоподиях, вакуолях, ядре клеток (рис. 2.19). Морфологически не отличается от других риккетсий группы КПЛ (рис. 57 на цв. вкл.).

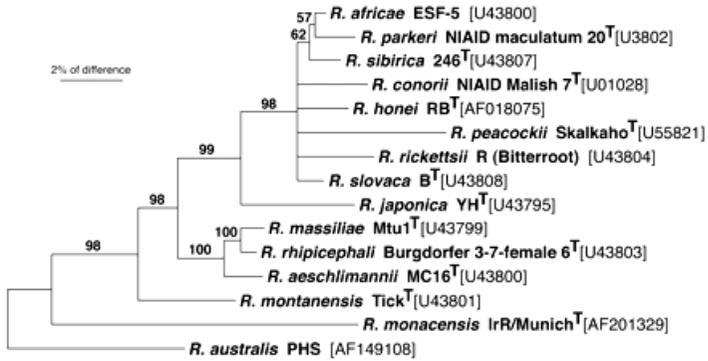


Рис. 2.18. Филограмма на основе сиквенсов *ompA* (метод ближайшего соседа) показывает место *R. monacensis* sp. nov. IrR/Munich^T среди известных видов риккетсий группы КПЛ

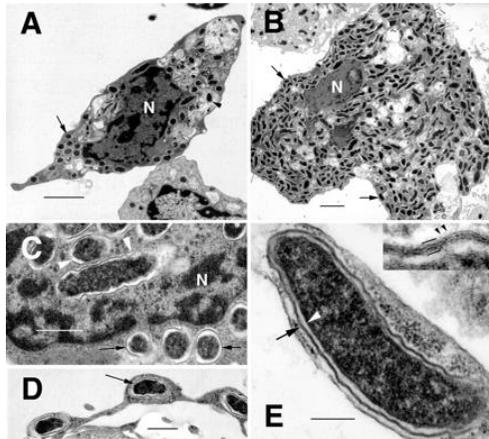


Рис. 2.19. Трансмиссионная электронная микроскопия *R. monacensis* IrR/Munich^T в культуральных клетках клещей и млекопитающих. Simser J.A. et al., 2002

У хомячков, инфицированных *R. monacensis*, выявляя антитела класса Ig G в титрах до 1:16384 в РНИФ. Вестернблот показал наличие в сыворотках хомячков антител, перекрестно реагирующих с пептидами других видов риккетсий, включая антитела к гOmpA.

R. monacensis образует актиновые хвосты как в клетках клещей, так и в клетках млекопитающих. *R. monacensis* пополнила растущий список риккетсий группы КПЛ, которые колонизируют клещей, но чья инфекционность и патогенность для позвоночных требует уточнения.

Распространенность *R. monacensis* в *I. ricinus* колебалась от 4 % (Испания), 8,6 % (Германия) и 12,2 % (Словакия) до 52,9 % (Болгария) [Sekeyova Z. et al., 2000; Christova I. et al., 2003]. *R. monacensis* был также найдена в *Ixodes persulcatus* из материкового Китая (Li W. et al., 2009), *Ixodes nipponensis* (Shin S.H. et al., 2013) и *Haemaphysalis longicornis* (Lee K.M. et al., 2013) из Республики Корея и *Haemaphysalis longicornis* из Италии (Marquez F.J., 2008).

(А) Инфицированные клетки *I. scapularis* (ISE6) с риккетсиями в цитоплазме (стрелка), а также в вакуолях (стрелка). Bar = 2 μm . N – ядро клетки. (B) Vero клетки, с заполненной риккетсиями цитоплазмой (стрелки). (C) *R. monacensis* в ядре и цитоплазме ISE6 клетки. Bar = 0.5 μm . (D) Rickettsia (стрелка) в псевдоподиальном расширении ISE6 клетки. Bar = 0.5 μm . (E) Большое увеличение *R. monacensis* показывает типичную для риккетсий морфологию. Bar = 0.2 μm . Показана внутренняя периплазматическая мембрана (белая стрелка), электронно-прозрачное периплазматическое пространство, клеточная стенка (стрелка). Отмечена трехслойная клеточная стенка, небольшой микрокапсулярный слой.

***Rickettsia hoogstraalii* sp. nov**

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 выделен на культуре эмбриональных клеток ССЕЗ из арговых клещей *Carios capensis* в Джорджии (США).

На основе культивирования в культурах клеток москитов и Vero, присутствия в тканях клещей и клеточных культурах (подтверждено трансмиссивной электронной микроскопией), амплификацией и секвенированием риккетсиальных генов (рис. 2.20) было продемонстрировано, что новый штамм полностью

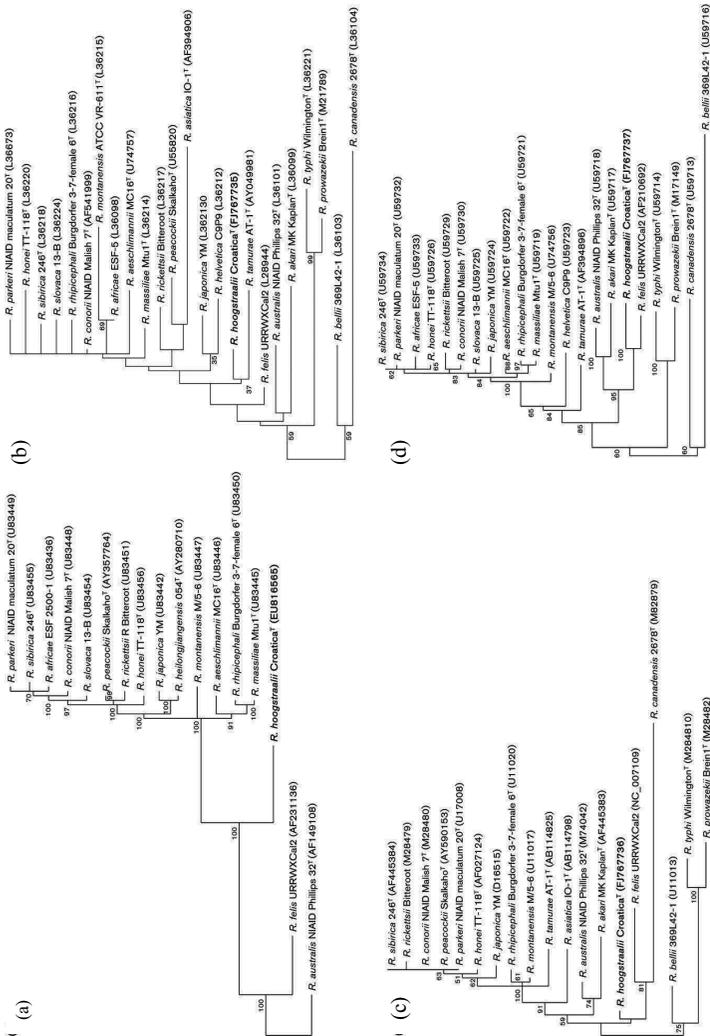


Рис. 2.20. Филогенетические взаимоотношения *R. hoogstraali* sp. nov.:

(a) филогенетическое дерево на основе фрагмента 3178 bp *ompA* gene; (b) дерево на основе фрагмента 766 bp 16S rRNA gene; (c) дерево на основе фрагмента 239 bp 17 kDa gene; (d) дерево на основе фрагмента 1217 bp *gltA* gene

соответствует критериям классификации новых видов. В 2010 г. эта риккетсия получила официальный статус нового вида – *R. hoogstraalii*. *Rickettsia hoogstraalii* sp. nov. – облигатная внутриклеточная бактерия, растущая в культурах клеток Vero и клеточных линиях человека ССЕЗ, ISE6 и С6/36.

Морфология клеток нового вида аналогична типичным риккетсиям группы КПЛ. Это мелкие кокко-бациллярные бактерии с грамотрицательной клеточной стенкой.

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, ССЕЗ, ISE6. Наиболее близким по филогенетическим критериям видом среди риккетсий группы КПЛ является *R. felis* (Duh D. et al., 2010).

***Rickettsia tamurae* sp. nov.**

В Японии *Rickettsia japonica* (Uchida et al., 1992), вызывающая Японскую пятнистую лихорадку (Mahara et al., 1985), является первой описанной риккетсией группы КПЛ. *R. japonica* была идентифицирована в различных видах иксодовых клещей, включая *Haemaphysalis longicornis*, *H. flava*, *H. formosensis*, *H. hystricis*, *Dermacentor taiwanensis* и *Ixodes ovatus* (Fournier et al., 2002). Кроме *R. japonica*, другой вид – *Rickettsia helvetica* изолирована из клещей *Ixodes persulcatus* и *Ixodes monospinosus* (Fournier et al., 2002).

Несколько других риккетсиальных изолятов было получено из клещей *I. ovatus* и *Amblyomma testudinarium* (Fournier et al., 2002). Среди них – изолят АТ-1Т, культивированный в клетках L929 из нимф клещей *A. testudinarium* в Анан, префектура Tokushima (Fujita et al., 1999). В дальнейшем 45 риккетсиальных изолятов получено из клещей *A. testudinarium*, собранных в Японии (Fujita et al., 1996; Takada et al., 2001), показана их высокая генетическая гомология с изолятом АТ-1Т (Fujita et al., 1996; Takada et al., 2001; Fournier et al., 2002). Из других видов клещей аналогичных изолятов не получено.

Предварительно была показана близость изолята АТ-1Т со штаммом IRS4, некультивируемой риккетсией из «словацких» *Ixodes ricinus* (Sekeyova et al., 2000), однако в дальнейшем показаны наиболее тесные связи с *Rickettsia monacensis* (Simser et al., 2002).

Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей фрагментов генов 16S rRNA, *gltA*, *ompA*, *ompB* и *sca4* показал отличие АТ-1Т от других представителей группы КПЛ. При использовании серотипирования с сыворотками мышей также установлены отличия *Rickettsia* sp. штамм АТ-1Т от известных видов риккетсий группы КПЛ. Такие генотипические и фенотипические характеристики определяют его классификацию в качестве представителя нового вида, получившего название *Rickettsia tamurae* sp. nov. с типовым штаммом АТ-1Т (Fournier P.-E. et al., 2006).

Дендрограмма, созданная на основе нуклеотидных последовательностей гена *ompB* neighbour-joining методом, показывает позицию штамма АТ-1Т среди представителей рода *Rickettsia* (рис. 2.21).

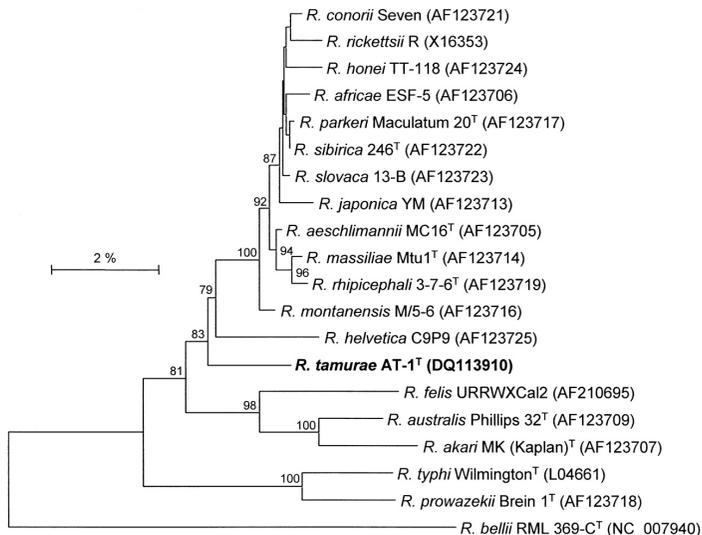


Рис. 2.21. Некорневая дендрограмма, демонстрирующая таксономическую позицию *Rickettsia tamurae*

В 2011 г. описан первый случай заболевания, вызванного *Rickettsia tamurae*, у 76-летнего мужчины с развитием местной воспалительной реакции на левой ноге на месте присасывания иксодового клеща. Этиология подтверждена выявлением ДНК *Rickettsia tamurae* в снятом клеще, с места присасывания клеща и в крови больного (Имаока К. et al., 2011).

Rickettsia asiatica sp. nov.

Последняя из внесенных в официальный перечень риккетсий, распространенных в Японии, – *R. asiatica*, впервые была изолирована в 1993 году из нимф *I. ovatus* (Fujita H. et al., 1999) и описана как новый вид в 2006 году (Fujita H. et al., 2006). Патогенность этой риккетсии для человека в настоящее время неизвестна. В июне 1993 г. риккетсиальный изолят, названный Ю-1^Т был получен из нимф клещей *I. ovatus* из Oozaso, префектура Fukushima (Fujita et al., 1999). Впоследствии получено дополнительно 32 изолята, с *gltA* генными последовательностями, идентичными Ю-1^Т. Эти риккетсии не были найдены в клещах других видов (рис. 2.22).

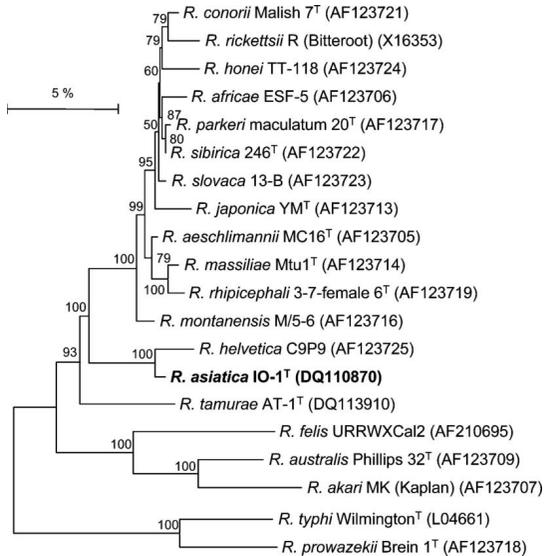


Рис. 2.22. Некорневая диаграмма показывает филогенетическое положение *Rickettsia* sp. штамм Ю-1^Т среди известных видов

Серотипирование с сыворотками мышей и секвенирование фрагментов 16S rRNA(*rrs*) и *glt A* генов показало, что *Rickettsia* sp. штамм IO-1^T обладает уникальными антигенными и генотипическими характеристиками (Takada et al., 2001; Fournier et al., 2002). Электронно-микроскопическое исследование подтвердило размножение *Rickettsia* sp. штамм IO-1^T преимущественно в цитоплазме, частично – в ядрах L929 клеток (Yano et al., 2004).

Проанализированы отредактированные последовательности длиной 1417, 1047, 4845 и 2946 п.н. для *rrs*, *gltA*, *ompB* и *sca4* генов соответственно. На основе генотипических критериев *Rickettsia* sp. штамм IO-1^T, хотя генетически тесно связан с *R. helvetica* (рис. 2.22), но является отдельным видом. Кроме того, *Rickettsia* sp. strain IO-1^T был сравнен с другой японской риккетсией, *R. tamurae*, также тесно связанной с *R. helvetica* (Fournier et al., 2006). Гомология нуклеотидных последовательностей фрагментов генов между этими двумя видами составила 98,5; 96,7; 95,7 и 91,2 % для *rrs*, *gltA*, *ompB* и *sca4* генов соответственно. Таким образом, две риккетсии генетически отличаются достаточно, чтобы быть классифицированными как отдельные виды.

2.4. РИККЕТСИИ ГРУППЫ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ (ANCESTRAL GROUP)

Rickettsia bellii

Эта риккетсия формально описана как новый вид в 1983 году (Philip R.N. et al., 1983). Типовой штамм RML 369-C изолирован в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов, зараженных суспензией голодных имаго клещей *Dermacentor variabilis*, собранных с растительности в штате Арканзас (США) Е.Л. Bell в 1966 году. В дальнейшем аналогичные штаммы выделены преимущественно из клещей *Dermacentor variabilis*, *D.andersoni*, *D.occidentalis* (Огайо, Калифорния, Монтана, Северная Каролина). Отдельные штаммы получены также из клещей *D. parumapertus* (Калифорния), *D. albipictus* (Арканзас), *Haemaphysalis leporispolustris* (Калифорния), *Argas cooleyi* (Южная Дакота), *Ornithodoros concanensis* (Оклахома).

Штаммы *Rickettsia bellii* плохо культивировались на куриных эмбрионах, большее накопление риккетсий отмечали на культурах клеток Vero, клеточных линиях клещей *X. laevis*. Непатогенны для морских свинок.

Rickettsia bellii обладает поверхностными антигенами, которые перекрестно реагируют в РНИФ с сыворотками реконвалесцентов с ПЛСГ, СТ и эндемическим тифом. Перекрестные реакции также могут наблюдаться с антисыворотками против *Rickettsia rickettsii*, полученными на морских свинках, кроликах, козах.

Протеиновый профиль, полученный при SDS-электрофорезе, отличается от профилей риккетсий групп СТ и КПЛ. Г+Ц % составляет 30 %, что соответствует группе СТ и ниже, чем у риккетсий группы КПЛ.

Последующий молекулярно-биологический анализ позволил подтвердить позицию *Rickettsia bellii* как предшественника разделения риккетсий на группы КПЛ и СТ (Stothard D.R. et al., 1994). При дальнейшем изучении в «ancestral» группу (предшественников) была добавлена *R. canadensis* (Stothard D.R., Fuerst P.A., 1995).

Rickettsia canadensis

Также отнесенная к группе предшественников, *R. canadensis* (штамм 2678) была изолирована в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов из клещей *Haemaphysalis leporispolustris*, снятых с кролика, в Канаде (Онтарио) в 1963 году (McKiel J.A. et al., 1967). Сыворотки крови морских свинок, мышей, хомячков и кроликов, инокулированных штаммом 2678, перекрестно реагировали в РСК с антигенами *R. prowazekii* и *R. typhi*, но отличались от последних по данным реакции нейтрализации токсина.

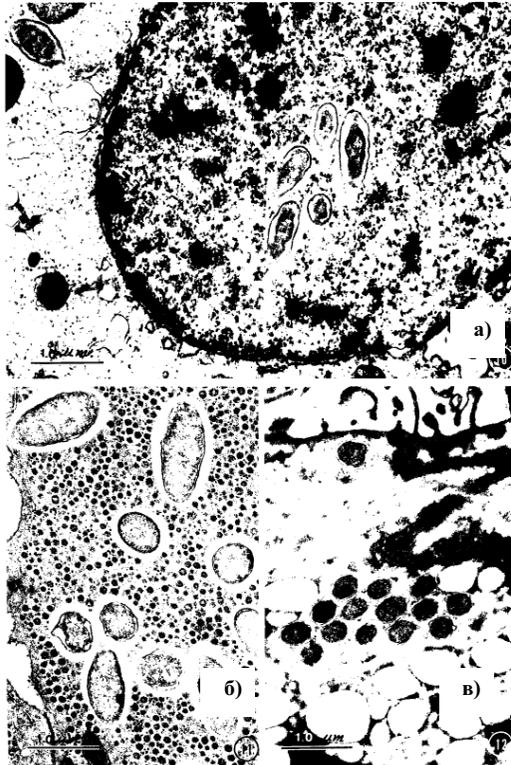


Рис. 2.23. *R. canadensis* в цитоплазме (б, в) и ядре (а) клеток клещей (Brinton L.P., Burgdorfer W., 1971)

R. canadensis антигенно оказалась наиболее тесно связана с риккетсиями группы сыпного тифа. *R. canadensis*, как и риккетсии группы КПЛ, вызывает генерализованную инфекцию у клещей, передается трансмиссивно и поддерживается в популяциях клещей при участии трансфазовой и трановариальной передачи (Burgdorfer W., 1968; Brinton L.P., Burgdorfer W., 1971), локализуется (рис. 2.23) в ядрах клеток (Burgdorfer W., 1968) и имеет как rOmpA, так и rOmpB белки (Dasch G.A., Bourgeois A.L., 1981; Ching W.-M. et al., 1990).

Как риккетсии группы СТ, *R. canadensis* вызывают медленную гибель куриных эмбрионов при накоплении в высоких титрах, гемолизует эритроциты, чувствительна к эритромицину, формирует мелкие бляшки более слабо, чем риккетсии группы КПЛ (Woodman D.R. et al., 1977), G+C % аналогичен риккетсиям группы СТ (Myers W.F., Wisseman C.L., 1981). Размер генома *R. canadensis* на 35 % больше, чем у риккетсий группы СТ и на 15 % больше, чем у *R. rickettsii* (Ching W.-M. et al., 1990).

R. canadensis отличается от риккетсий группы СТ специфической активностью ферментов глютаматдегидрогеназы и глютамат-оксалоацетаттрансаминазы, профилем цельноклеточных протеинов в SDS- электрофорезе, изофокус-электрофорезе растворимых белков (Dasch G.A. et al., 1978).

ДНК-ДНК-гибридизация (Ching W.-M. et al., 1990) и сравнение нуклеотидных последовательностей генов 16S РНК и *groEL* поместили *R. canadensis* отдельно от групп СТ и КПЛ, так же как от передаваемых гамазовыми клещами и блохами *R. akari* и *R. felis* (Stothard D.R. and P.A. Furst, 1995; Roux V. and D. Raoult, 1995). Аналогичные результаты получены при анализе фрагментов генов антигена 17 кДа, цитратсинтазы и 23S РНК (Azad A.F. et al., 1992; Roux V. et al., 1997; Andersson S.G. et al., 1999). Эти результаты свидетельствуют, что *R. canadensis* представляет отдельную ветвь риккетсий, предшествующую риккетсиям группы СТ и КПЛ и отнесена к группе предшественников.

Антитела к *R. canadensis* были выявлены у четырех пациентов с клиникой пятнистой лихорадки Скалистых гор в США: в Техасе и Северной Каролине (Bozeman F.M. et al., 1970). 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 (Wenzel R.P. et al., 1986; Hechemy K.E. et al., 1991).

Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*

При исследовании клещей *I. persulcatus*, собранных в Тюкалинском районе Омской области, с помощью гемоцитового теста (Burgdorfer W., 1970) и метода флюоресцирующих антител (МФА) с иммуноглобулинами диагностическими люминесцирующими для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и для выявления риккетсий группы сыпного тифа (СТ) выявлено, что $23 \pm 4,2$ % из них содержали риккетсии (Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., 2002). При дальнейших исследованиях с использованием методов молекулярно-биологического анализа в клещах *I. persulcatus*, собранных в России, описан новый генотип риккетсий – Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*, названный в честь академика Ирины Владимировны Тарасевич (Shpynov S. et al., 2003).

Сбор иксодовых клещей проводили на стандартную волокушу. С помощью молекулярно-биологических методов (ПЦР-секвенирование) исследовано 317 экземпляров клещей *I. persulcatus*, собранных с растительности в Челябинской, Томской, Омской и Новосибирской областях, Алтайском, Красноярском и Приморском краях. Для выделения штаммов риккетсий в 2003 году индивидуально исследовано 79 экземпляров клещей *I. persulcatus* из лесостепи Омской (Подгородка) и Новосибирской (Усть-Тарка) областей и горно-таежной зоны Красноярского края (заповедник «Столбы»).

Культивирование риккетсий проводили по методике, указанной ранее (Кумпан Л.В. и др., 2008, 2011). Культуральные флаконы с инфицированными клетками культивировали в углекислотном термостате при температуре 37 °С в течение 8–16 суток. После завершения инкубации флаконы подвергали замораживанию в низкотемпературном холодильнике на –20 °С, а

потом оттаиванию для разрушения клеток и максимального выхода из них риккетсий. После оттаивания материал центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, супернатант в объеме 0,5 мл брали в следующий пассаж, а из 0,2 мл делали мазки, остатки супернатанта хранили в криобирках в низкотемпературном холодильнике.

Полученные образцы исследовали методом флюоресцирующих антител по стандартной методике, используя иммуноглобулины диагностические для выявления риккетсий группы КПЛ, люминесцирующие сухие (НПО «Биомед»). Изучение морфологических и тинкториальных свойств риккетсий проводили в соответствии с рекомендациями П.Ф. Здродовского, Е.М. Голинович (1972).

Однораундовую ПЦР проводили с применением праймеров, амплифицирующих фрагменты генов цитратсинтазы (*gltA*), 16 S рибосомальной РНК и поверхностного мембранного белка 190 кДа (*ompA*) с последующим секвенированием положительных образцов ДНК (Shrynov S. et al., 2003).

Воспроизведение экспериментальной инфекции проводили в биопробах на морских свинках-самцах весом 300–350 г. путем внутрибрюшинного введения 2,0 мл 10–20 % суспензии лиофилизированных штаммов, полученных на культурах клеток. В работе использованы штаммы «Усть-Тарка – 10/2003», «Усть-Тарка-34/2003», «Подгородка-22/2003», «Подгородка-27/2003». Каждым штаммом было заражено по три морских свинки.

Молекулярно-биологические исследования

Полученные последовательности нуклеотидов составили 1322 п.о. для гена 16 S рибосомальной РНК и 1196 п.о. для гена цитратсинтазы (*gltA*). При сравнении их с имеющимися в Genbank они показали свою уникальность и имели наибольший процент гомологии с *Rickettsia canadensis* – 98 % соответствия по гену 16 S рибосомальной РНК и 96 % гомологии по гену *gltA* (номера Genbank AF 503168 и AF 503167 соответственно). Для гена *gltA* установлено 38 различий в нуклеотидах с *Rickettsia canadensis*, по гену 16 S рибосомальной РНК – 19 различий. По действующим критериям таксономии риккетсий (Fournier P.-E.

et al., 2003), данный генотип не принадлежит к группам КПЛ и СТ и не может быть отнесен ни к одному из известных видов рода *Rickettsia*.

Определена высокая инфицированность клещей *I. Persulcatus* этим микроорганизмом на ряде территорий России – в Челябинской, Томской, Омской и Новосибирской областях, в Алтайском, Красноярском и Приморском краях. Этот риккетсиальный агент был обнаружен у 81 из 317 исследованных клещей *I. persulcatus* – от одного из 26 в Новосибирской области до 56,8±7,5 % в Приморском крае. Следовательно, впервые с помощью молекулярно-биологических методов доказано присутствие риккетсий в клещах рода *Ixodes* в России. ДНК Candidatus *R. tarasevichiae* обнаружено в 25,5±2,4 % имаго *I. persulcatus*, собранных на территориях от Южного Урала до Дальнего Востока России.

Вероятно, географическое распространение этого вида риккетсий совпадает с ареалом *I. persulcatus*, которые заселяют биотопы южной тайги и смешанных лесов в Евразии от западных границ России до Дальнего Востока. Эту гипотезу подтверждают находки Candidatus *R. tarasevichiae* в клещах данного вида в Вологодской области (Eremeeva M.E. et al., 2007), Республике Коми (Карташов М.Ю. и др., 2014) и других территориях.

Проведенный филогенетический анализ генов 16 S рибосомальной РНК и *gltA* известных видов риккетсий показал, что Candidatus *R. tarasevichiae* вместе с *R. canadensis* и новыми «риккетсиями насекомых» *Adalia bipunctata* (AB) *Bacterium*, *Adalia decempunctata* (AD) *Bacterium*, *Pea Aphid rickettsia* образуют отдельный кластер в пределах рода *Rickettsia* (Shpynov S. et al., 2003).

Считается, что изучение гена *ompA* ориентировано и наиболее оправданно при изучении риккетсий группы КПЛ. При этом применение гена *gltA* наиболее эффективно для риккетсий группы СТ, *R. helvetica*, кластера *R. australis* – *R. akari*, а также кластера *R. canadensis*. Так, Fournier P.-E. et al. (1998), применяя обширный набор праймеров, не смогли амплифицировать фрагменты гена *ompA* у *R. australis*, *R. helvetica*, *R. akari*, *R. bellii* (Raoult D., Roux V., 1997). В связи с этим долгое время

оставалась не изучена и нуклеотидная последовательность гена *ompA* для «Candidatus *R. tarasevichiae*».

В 2011 г. из иксодовых клещей на северо-востоке Китая выделена ДНК риккетсий и описана последовательность *ompA* первично как «*Rickettsia sp. H820*» (JF 714220). По данным Т.П. Микрюковой и соавт. (2012) пробы ДНК из клещей *I. persulcatus* и образцов органов птиц из Томской области, которые по гену *gltA* кластеризовались с Candidatus *R. tarasevichiae*, по гену *ompA*, оказались в одной ветви с последовательностью *Rickettsia sp. H820*. Аналогичные данные были получены в дальнейшем китайскими исследователями (Jia N. et al., 2013) при исследовании проб ДНК из клещей *I. persulcatus* и биоматериалов от пациентов после присасывания клещей в северо-восточной провинции Mudanjiang, а также нами при исследовании снятых с пациентов клещей *I. persulcatus* в Омской области. Следовательно, с достаточной вероятностью можно предположить возможность наличия фрагментов гена *ompA* у Candidatus *R. tarasevichiae*, что требует дополнительного изучения на штаммах, выделенных в различных частях ареала *I. persulcatus*.

Серологические и молекулярно-биологические исследования

По результатам проведенных нами (Абрамова Н.В. и др., 2010) исследований был сделан вывод, что на территории России значительная часть неverified острых лихорадочных заболеваний людей, контактировавших с иксодовыми клещами, обусловлено патогенами рода *Rickettsia*. По данным ИФА у больных с клиникой клещевого риккетсиоза (КР) из эндемичных территорий Алтайского края IgM – антитела к Candidatus *R. tarasevichiae* выявлены у 10, $8 \pm 3,8$ % больных, IgG-антитела – в 4,6 % случаев. IgM – антитела к Candidatus *R. tarasevichiae* выявлены у лихорадящих больных после присасывания иксодовых клещей и на севере Омской области, не эндемичном по КР, но на территориях которого доказана инфицированность таежных клещей этой риккетсией (Рудаков Н.В. и др., 2006).

К указанным данным о возможности инфицирования населения Сибири Candidatus *R. tarasevichiae* следует добавить

данные китайских исследователей (Jia N. et al., 2013). Ими при обследовании в 2012 году в северо-восточной провинции Mu-danjiang 251-го пациента, находящегося на стационарном лечении после присасывания иксодовых клещей, выявлена ДНК Candidatus *R. tarasevichiae* при ПЦР-секвенировании проб биологического материала (кровь, кожные биоптаты) от пяти человек. В связи с этим можно предположить, что Candidatus *R. tarasevichiae* может оказаться патогеном и быть ответственным за случаи инфекций с клинической картиной, не типичной для известных клещевых инфекций, которые регистрируют в ареале клещей *I. persulcatus*.

Изучение фенотипических свойств

Фенотипические свойства Candidatus *R. tarasevichiae* к настоящему времени описаны не полностью. В связи с этим нами изучены особенности культивирования новой риккетсии на биологических моделях: культуре клеток Vero, а также на морских свинках при внутрибрюшинном заражении.

Из 58 экземпляров клещей, собранных в окрестности села Подгородка Омской области, в 37 экз. клещей в РНИФ были обнаружены риккетсиоподобные микроорганизмы. Все 58 экз. взяты для культивирования в культуре клеток Vero. 11 иксодовых клещей из окрестностей Красноярска, минуя гемоцитовый тест, были взяты для исследования в культуре клеток Vero. 40 экземпляров клещей из Новосибирской области были исследованы с использованием гемоцитового теста, в РНИФ в 18 экземплярах были обнаружены риккетсиоподобные микроорганизмы. 10 из них были взяты для культивирования в культуре клеток.

Весь материал культивировали на протяжении четырех пассажей. После каждого пассажа материал исследовали в РНИФ на наличие риккетсий, а также проводили изучение морфологических и тинкториальных свойств (Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972). В мазках риккетсиоподобные микроорганизмы окрашивались в ярко-розовый или рубиновокрасный цвет, цитоплазма клеток – в голубой, ядра – в синий. В культуре клеток Vero наблюдалось умеренное накопление

риккетсий до 5–7 экземпляров в каждом поле зрения, преимущественно в цитоплазме клеток.

Полученные штаммы подвергали лиофильному высушиванию. При исследовании молекулярно-биологическими методами 13 изолятов из окрестности с. Подгородка во всех была обнаружена ДНК риккетсий, шесть изолятов идентифицированы, как относящиеся к новому генотипу риккетсий *Candidatus R. tarasevichiae*. Из девяти изолятов, полученных из Усть-Таркского района Новосибирской области, семь были идентифицированы как *Candidatus R. tarasevichiae*. При исследовании шести проб, полученных из заповедника «Столбы» Красноярского края, в четырех пробах выявлена *Candidatus R. tarasevichiae*, в двух пробах ДНК риккетсий не обнаружено. При идентификации в Genbank полученная последовательность фрагмента гена цитратсинтазы имела 100 % гомологии с *Candidatus R. tarasevichiae*. Восемь штаммов *Candidatus R. tarasevichiae* были депонированы во Всероссийский музей риккетсиозных культур НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

При внутрибрюшинном заражении морских свинок-самцов лиофильно высушенными штаммами *Candidatus R. tarasevichiae* была воспроизведена доброкачественная экспериментальная инфекция, клинически проявляющаяся незначительным повышением температуры (до 39,6 °С) на 4–7-й день после заражения и характеризующаяся незначительным увеличением и гиперемией селезенки, печени и тестикул, а также выраженной гиперемией мозга и мозговых оболочек. При микроскопии мазков-отпечатков из лимфатических узлов, влагалищных оболочек яичек и легких, окрашенных по методу Здродовского, наблюдали незначительное накопление риккетсиоподобных микроорганизмов, в мазках из селезенки отмечалось до 10–15 экземпляров в поле зрения; наибольшее количество риккетсиоподобных микроорганизмов (более 50 экземпляров в поле зрения) отмечалось в мазках из мозга. Риккетсии выявляли преимущественно в цитоплазме клеток исследованных органов. Мозг морских свинок, инфицированных *Candidatus R. tarasevichiae*, взят для культивирования на клеточной культуре Vero.

Культивирование риккетсий в культуре клеток проводили на протяжении трех пассажей. Поскольку наибольшее накопление биомассы риккетсий наблюдается в условиях пониженного метаболизма клеток хозяев, нами были подобраны оптимальные условия культивирования. Для этого мы увеличили время инкубации зараженных клеток семи суток до 14 суток. При бактериоскопии мазков, окрашенных по методу Здродовского, было выявлено, что количество риккетсиоподобных микроорганизмов при инкубации семь суток, составляло от пяти до семи экземпляров в поле зрения. После увеличения времени инкубации, число риккетсиоподобных микроорганизмов увеличилось до 25–30 экземпляров в каждом поле зрения с преимущественной локализацией микроорганизма в цитоплазме клеток.

Таким образом, показано, что фрагменты генов *ompA* и *gltA* у *Rickettsia sp.* H820 имеют высокую (близкую к 100 %) гомологию с соответствующими фрагментами генов *Candidatus R. tarasevichiae*. Для окончательного описания таксономического положения требуется более подробное молекулярно-биологическое описание *Candidatus R. tarasevichiae* по генам, использованным для описания других близкородственных риккетсий.

С использованием культуры клеток Vero впервые изолированы штаммы *Candidatus R. tarasevichiae* и изучены особенности их культивирования. В опытах на морских свинках-самцах показано, что лиофилизированные культуры *Candidatus R. tarasevichiae* вызывают нелетальную экспериментальную инфекцию с преимущественным поражением сосудов головного мозга.

По данным ИФА у больных с клиникой КР из Алтайского края выявлены IgM- и IgG- антитела к *Candidatus R. tarasevichiae*, что свидетельствует о возможности инфицирования населения этой риккетсией. С учетом полученных данных можно заключить, что в ареале клещей *I. persulcatus* – основного хозяина *Candidatus R. tarasevichiae* необходима дифференциация различных нозологических форм трансмиссивных заболеваний, в том числе риккетсиозов, у пациентов с неясными лихорадками после присасывания иксодовых клещей.

К настоящему времени описано еще как минимум два представителя группы предшественников, близкородственные *R. canadensis* (и Candidatus *R. tarasevichiae*) – *Rickettsia monteiroi* sp. nov. (Pacheco R.C. et al., 2011) и Candidatus «*Rickettsia kingi*» (Anstead C.A. and Chilton N.B., 2013).

***Rickettsia monteiroi* sp. nov.**

Впервые изолирована на культуре клеток Vero из клещей *Amblyomma incisum*, собранных с растительности в штате Сан-Пауло в Бразилии в 2004–2006 годах. С помощью ПЦР получены фрагменты длиной 1089 (ген *gltA*), 457 (ген белка 17 кДа, *htrA*), 1362 (ген 16 S рибосомальной РНК, *rrs*), 443 нуклеотида (ген белка-автотранспортера, *scal*), продукта к гену поверхностного мембранного белка 190 кДа (*ompA*) не получено. Молекулярно-биологический анализ фрагментов генов показал, что по фрагменту гена *gltA* наибольшая гомология (96,1 %) отмечена с Candidatus *R. tarasevichiae*, далее – с *R. canadensis* (95,8 %). По фрагменту гена 16 S рибосомальной РНК наибольшее сходство (99,1 %) отмечено с *Rickettsia bellii*, по генам *htrA* и *scal* – с *R. canadensis* (89,8 и 95,2 % соответственно), указанные фрагменты у Candidatus *R. tarasevichiae* не были описаны. Авторами показано отсутствие выраженных перекрестных реакций между *Rickettsia bellii*, *Rickettsia monteiroi*, *R. rickettsii* и *R. canadensis* в опытах с сыворотками крови инфицированных соответствующими видами риккетсий морских свинок. Авторы (Pacheco R.C. et al., 2011) относят описанный ими новый вид *Rickettsia monteiroi* sp. nov. к группе «*Canadensis*» вместе с *R. canadensis* и Candidatus *R. tarasevichiae*.

Candidatus «*Rickettsia kingi*»

Эта риккетсия была выявлена в клещах *Ixodes kingi*, снятых с *Thomomys talpoides* в Saskatchewan (Канада) в 2011 году с помощью ПЦР-секвенирования, без изоляции риккетсии (Anstead C.A. and Chilton N.B., 2013). Наибольшая гомология установлена по гену *ompA* с *Rickettsia sp. H820* (у Candidatus *R. tarasevichiae* фрагменты этого гена описаны не были) –

94,5 %, по гену *gltA* – с Candidatus *R. tarasevichiae* (99,1 %), по гену белка 17 кДа – с *R. canadensis* (94,9 %), по гену 16 S рибосомальной РНК – с риккетсиальным эндоцитобионтом каменного жука, *Coccotrypes dactyliperda* (99,3 %), с риккетсиями группы КПЛ – 99,1–98,9 %, Candidatus *R. tarasevichiae* – 98,8 % и с *R. Canadensis* – 98,4 %.

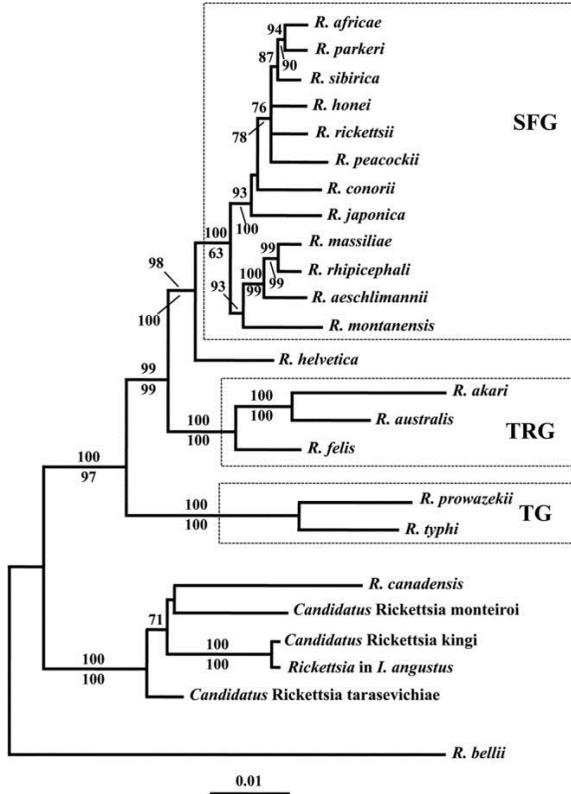


Рис. 2.24. Филогенетическое дерево, отражающее взаимоотношения риккетсий в *Ixodes angustus* с другими видами *Rickettsia* на основе neighbor-joining анализа каскадных секвенсов пяти генов (17-kDa gene, *ompA*, *gltA*, 16S rRNA gene and *sca1*). Anstead C.A., Chilton N.B., 2013

По данным авторов, Candidatus «*R. kingi*» не принадлежит к группам КПЛ и сыпного тифа и образует сестринский таксон по отношению к *R. canadensis* и Candidatus *R. tarasevichiae*. Из

риккетсий этой группы фрагменты гена *ompA* выявлены у *R. canadensis*, *Rickettsia sp. H820* (относится к Candidatus *R. tarasevichiae*), Candidatus «*R. kingi*», не выявлены у *Rickettsia monteiroi*. Требуется более подробное молекулярно-биологическое описание Candidatus *R. tarasevichiae* на штаммах по всем генам, использованным для описания других близкородственных риккетсий.

Кроме того, недавно на западе Канады в клещах *Ixodes angustus* молекулярными методами описана еще одна риккетсия – «Candidatus *Rickettsia angustus*» (Anstead С.А., Chilton N.B., 2013), наиболее близкая к Candidatus «*R. kingi*» (рис. 2.24).

Таким образом, в настоящее время к риккетсиям группы предшественников можно отнести *R. bellii*, *R. canadensis*, Candidatus *R. tarasevichiae*, Candidatus *R. kingi*, Candidatus *R. monteiroi*, Candidatus *R. angustus*. Их роль в инфекционной патологии и таксономическое положение требуют уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риккетсиозы – специфическая группа заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка *Rickettsiales*. За последние десятилетия изучения медицинских аспектов проблемы накоплен большой опыт в области микробиологии, эпидемиологии, генетики, клиники, диагностики и лечения данной группы заболеваний.

В последние десятилетия существенно изменились представления о таксономии представителей порядка *Rickettsiales*, распространении риккетсий, ориенций, анаплазм, бартонелл и других альфа-протеобактерий. Коксиеллы Бернета, ранее относимые к риккетсиям, выведены из порядка *Rickettsiales* и относятся к гамма-протеобактериям. Ориенции выделены из рода *Rickettsia* в отдельный род *Orientia* семейства *Rickettsiaceae*.

Вместе с тем после выхода в свет фундаментального издания П.Ф. Здродовского, Е.М. Голиневич «Учение о риккетсиях и риккетсиозах» (1972) было издано только два клинических руководства для врачей по риккетсиозам: К.М. Лобана «Важнейшие риккетсиозы человека» (1980), К.М. Лобана, Ю.В. Лобзина, Е.П. Лукина «Риккетсиозы человека» (2002). С момента издания руководства П.Ф. Здродовского, Е.М. Голиневич прошло более сорока лет, существенно изменилась риккетсиология, появились новые поколения врачей и исследователей. Появилась необходимость подготовки современного методического руководства, посвященного методам работы с риккетсиями с учетом накопленных за последние десятилетия данных, а также описания выявленных за эти десятилетия новых риккетсий и риккетсиозов.

Выявлен ряд новых видов риккетсий, существенно изменились методы их изучения с акцентом на молекулярно-биологические и культуральные методы. Существенно углублены и расширены представления о риккетсиях группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и вызываемых ими инфекций в различных частях света, в том числе и в России. Впервые выявлена выраженная гетерогенность биологических и генетических свойств риккетсий группы КПЛ в очагах КР, выявлен ряд ранее не известных клещевых альфа-протеобактерий, их

возможная роль в региональной инфекционной патологии. В результате исследований разработаны новые методологические подходы и методики, в том числе экспериментальные, к изучению популяций риккетсий в природных очагах.

Необходимо отметить, что наряду с риккетсиями на территории России выявлены и другие представители порядка *Rickettsiales*, в том числе патогенные для человека и животных представители семейства *Anaplasmataceae* (прежде всего – возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека *Anaplasma phagocytophilum*).

В связи с выявлением в одних и тех же переносчиках целого ряда возбудителей заболеваний человека – вирусов, боррелий, риккетсий, анаплазм, эрлихий, бабезий осознана актуальность изучения сочетанности природных очагов, передаваемых клещами природно-очаговых инфекций, в том числе дифференциальной диагностики, лечения и профилактики микст-инфекций.

Одной из основных задач представленной работы являлась попытка дать современные представления о риккетсиях и риккетсиозах. В общей части дана подробная характеристика риккетсий и методов работы с ними, а в специальной части – подробное описание заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка *Rickettsiales*.

Представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, лабораторной диагностике, методах изучения возбудителей и профилактике риккетсиозов, биологических и генетических свойств циркулирующих штаммов риккетсий. Представлены материалы по лихорадке Ку и анаплазмозам, исторически связанным с риккетсиозами, возбудители которых относятся к гамма-протеобактериям и семейству *Anaplasmataceae* соответственно.

Руководство может быть полезно микробиологам, инфекционистам, эпидемиологам и другим специалистам здравоохранения и Роспотребнадзора, слушателям системы постдипломного образования.

Библиографический список

1. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Оберт А.С. Совершенствование методов серологической диагностики в системе эпидемиологического надзора за риккетсиозами группы клещевой пятнистой лихорадки. Национальные приоритеты России: науч. журн.; 2009; спец. вып. 2: 87–90.
2. 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): 17–22.
3. Алымов А.Я. Марсельская лихорадка в Крыму. М.1938.
4. Анискович Л.Л. Методы выделения биологически активных риккетсий Провачека, полностью освобожденных от ткани хозяина и их поэтапный анализ. Acta virol. (рус. изд-е). 1989; 33(4): 332–40.
5. Антонов Н.И. Найштаг А.Г. Сыпная клещевая лихорадка в ДВК. Дальневосточ. мед.журн. 1936; 5: 77–86.
6. Архангельский Д.С. Некоторые вопросы этиологии и эпидемиологии клещевого риккетсиоза в Алма-Атинской области.Изв. АН КазССР. Сер. Физиологии и медицины. 1956; 7: 14–20.
7. Архангельский Д.С. Характеристика свойств штаммов риккетсий, выделенных из яиц и личинок *D. marginatus*. Тр. Казах.ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Алма-Ата. 1958;3: 202–5.
8. Архангельский Д.С. Экспериментальное изучение возбудителя клещевого риккетсиоза в Алма-Атинской области. Тр. Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР. Алма-Ата. 1961; 4: 176–85.
9. Бабалова Е.Г. Крысиный риккетсиоз, наблюдавшийся в городе Б. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.1945;10–11:74–9.
10. Байдин М.Н. Эпидемический очаг клещевого сыпного тифа в МНР: дис... канд. мед. наук. М. 1943:1– 140.
11. Балаева Н.М., Никольская В.Н. Повышение вирулентности вакцинного штамма Е риккетсий Провачека при пассировании в легких белых мышей. Вестник АМН СССР. 1969;10:51.
12. Балаева Н.М., Игнатович В.Ф. Серологические исследования при выявлении заболеваний клещевым риккетсиозом в Астраханской области. Вопросы риккетсиологии: материалы IV Всесоюз. конф. М. 1989: 168–72.
13. Балаева Н.М. Подходы к молекулярной эпидемиологии риккетсиозов. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1991; 1: 72–5.
14. Балаева Н.М., Артемьев М.И., Игнатович В.Ф., Лиходед Л.Я., Генниг В.А., Демкин В.В., Рыдкина Е.Б., Рудаков Н.В., Решетникова Т.А.,

Самойленко И.Е., Ястребов В.К. Генотипическая характеристика штаммов *Rickettsia sibirica*. Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. 1993; 4: 15–9.

15. Балашов Ю.С. Взаимоотношения клещейнадсемейства Ixodoidea и риккетсий рода *Wolbachia*. Паразитологический сборник ЗИН АН СССР. 1967; 19: 16–25.

16. Балашов Ю.С., Дайтер А. Б. Кровососущие членистоногие и риккетсии. – Л.: Наука. 1973:1–251.

17. Балашов Ю.С. Взаимоотношения кровососущих членистоногих и риккетсий. Паразитология. 1971; 5(4): 345–56.

18. Бароян О.В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека (Заболееваемость в зарубежных странах). М.: Изд-во "Медицина". 1967:1–348.

19. Бартошевич Е.Н. О клещевом сыпном тифе в Казахстане. Изв. АН КазССР. 1954; 2: 87–91.

20. Батуев А.Р., Галес Д.А. Тематическое картографирование региональных систем развития. География и природные ресурсы. 2007; 3: 42–8.

21. Беклемишев В.Н. К эпидемиологии поражающих человека трансмиссивных болезней диких животных. Комплексы сопряженных очагов, природных и внутриселенных. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1961; 4: 387–93.

22. Беклемишев В.Н. О взаимоотношениях между систематическим положением возбудителей и переносчиков трансмиссивных болезней наземных позвоночных и человека. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1948; 17(5): 385–400.

23. Беклемишев В.Н. Некоторые вопросы эпидемиологии и эпизоотологии клещевого энцефалита. Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. 1959; 3: 310–8.

24. Беллендир А.И. Материалы к клинической характеристике клещевого сыпного тифа в Новосибирской области. Тр. Омского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Омск. 1957; 4: 77–83.

25. Беллендир А.И., Горшкова О.М., Заломаев Я.Ф., Шайман М.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого сыпного тифа Северной Азии в одном из районов Новосибирской области по многолетним данным. Вопросы инфекционной патологии. Омск, 1970; 2: 127–9.

26. Беляков В.Д. Современные аспекты изучения эпидемического процесса применительно к зоонозным природноочаговым инфекциям. Вестник АМН СССР. 1980; 10: 15–9.

27. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противозидемических мероприятий. Л.: Медицина. 1981:1–303.

28. Беляков В.Д. Окружающая среда и эпидемиологический процесс. Вестник АМН СССР. 1981; 3: 80–85.

29. Беляков В.Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противозидемической работы. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1985; 5: 53–8.
30. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем. Л.: Медицина. 1987:1–239.
31. Беляков В.Д. Проблема саморегуляции паразитарных систем и механизм развития эпидемического процесса. Вестн. АМН СССР. 1988; 5: 3–9.
32. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. М.: Медицина. 1989: 1–416.
33. Бердыев А. Экология иксодовых клещей Туркменистана и их роль в эпизоотологии природно-очаговых болезней. Ашхабад. 1980:1–278.
34. Бискэ С.Ф., Баранова Ю.П. Основные черты палеографии Берингии в дочетвертичном Кайнозое. Берингия в Кайнозое. Владивосток. 1976: 121–8.
35. Богданов И.И., Алифанов В.И. Дифференциация некоторых видов клещей рода *Dermacentor* Koch. Западной Сибири. Third international congress of acarology. Abstr. Praga. 1971: 31.
36. Богданов И.И., Бусыгин Ф.Ф. Типологическая характеристика природных очагов клещевого энцефалита. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1991; 12: 73–6.
37. Богданов И.И. Типология природных очагов клещевых арбовирусных инфекций на основе их сравнительно – экологической характеристики: автореф. дис... д-ра биол. наук. М. 1990:1–50.
38. Брегетова Н.Г. Гамазовые клещи (*Gamasoidea*): краткий определитель. М. – Л. 1956: 1–218.
39. Бусыгин Ф.Ф., Богданов И.И., Горбунов Н.С., Волокитин Н.В., Зенков В.А. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Алтайского края и Кемеровской области по клещевому энцефалиту. Природноочаговые болезни человека. Омск. 1988: 9–16.
40. Ващенко В. С. Блохи (*Siphonaptera*) — переносчики возбудителей болезней человека и животных. Л.: Наука. 1988:1–163.
41. Вершинский Б.В. Картография природноочаговых болезней в связи с изучением их географии в СССР. Медицинская география. Итоги, перспективы. Иркутск. 1964: 62–104.
42. Вершинский Б.В., Симонович В.К. Нозогеографическая карта СССР «Болезни с природной очаговостью». Медицинская география: итоги и перспективы. Иркутск, 1964: врезка.
43. Воцакина Н.В., Шайман М.С. Материалы к характеристике вновь выявленного очага клещевого риккетсиоза в Армизонском районе Тюменской области. Тр. Омского ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Омск. 1950; 5: 55–60.
44. Воцакина Н.В., Шайман М.С., Ерохина Н.М., Лонгер К.Г., Беллендир А.И. Очаг клещевого риккетсиоза в Новосибирской области.

2-я межобл. науч.-практ. конф. по заболеваниям с природ. очаговостью: тез. докл. Томск. 1955. – С. 41–42.

45. Воцакина Н.В. Дикие мелкие млекопитающие и клещи - резервуары риккетсий клещевого сыпного тифа Северной Азии в лесостепи Западносибирской низменности. Материалы 10 совещ. по паразитол. пробл. и болезням. М.-Л. 1959; 1: 84–6.

46. Воцакина Н.В., Шайман М.С., Нозик С.И., Пац С.И. Многолетние материалы по эпидемиологии клещевого сыпного тифа в Красноярском крае. Вопросы краевой инфекционной патологии. Тюмень. 1967: 5–7.

47. Воцакина Н.В., Шайман М.С., Нозик С.И., Пац С.И. Тридцатилетние материалы по эпидемиологии клещевого сыпного тифа Азии в Красноярском крае. Вопросы инфекционной патологии. Омск. 1968: 46–7.

48. Галимзянов Х.М., Малеев В.В., Ющук Н.Д., Рассказов Н.И., Островский Н.Н., Аршба Т.Е. Астраханская клещевая лихорадка (клиника, диагностика, лечение): методическое пособие, 1995.

49. Галимзянов Х.М. Астраханская риккетсиозная лихорадка: Клиника, диагностика, лечение: автореферат дис. ... д-ра медицинских наук: 14.00.10 / Астраханская мед. акад.– Астрахань, 1997. – 38 с.

50. Гениг В.А. Аттенуированный вариант М риккетсий Бернета как возможная живая вакцина против Ку-лихорадки. Вестн. АМН СССР. 1960; 2: 46–57.

51. Гениг В.А., Князева Э.Н., Цельников П.С., Мирошниченко М.И. Опыт массовой иммунизации людей живой вакциной М-44 против Ку-лихорадки. 1. Подкожный метод иммунизации. Вопр. вирусол. 1965; 3: 319.

52. Голиневич Е.М. Устойчивость риккетсий во внешней среде и их консервирование при вакуумном высушивании. Риккетсии и риккетсиозы. М.: Изд-во АМН СССР. 1948: 48.

53. Голиневич Е.М. К систематике возбудителей клещевых риккетсиозов. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1949; 10: 28–36.

54. Голиневич Е.М., Яблонская В.А. Иммунизация людей живой вакциной из штамма Е риккетсий Провачека. Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М. 1963: 211.

55. Голованова А. К., Ястребов В.К., Шайман В.М.С. Выявление возбудителя клещевого риккетсиоза Азии в клещах методом биопроб, иммунолюминесцентным способом и в культуре ткани (по материалам Красноярского и Алтайского краев). Автореф. и краткие сообщ. к итоговой конф. ин-та им. Л. Пастера с участием представителей сан.-эпидемиол. станций сев.-зап. областей. Л. 1968: 150–2.

56. Голованова А.К., Ценева Г.Я. Опыт использования тканевой культуры для выделения возбудителя клещевого риккетсиоза Азии. Автореф. и краткие сообщ. к итоговой конф. ин-та им. Л. Пастера с участием представителей сан.-эпидемиол. станций сев.-зап. областей. Л. 1968: 153–5.

57. Гольдин Р.Б., Прусакова З.М., Шайман М.С., Ястребов В.К. Оценка специфичности и результаты иммунофлюоресцентного исследования зараженности диких грызунов и иксодовых клещей возбудителем клещевого риккетсиоза Северной Азии. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1969; 8: 31–7.
58. Гольдин Р.Б., Белецкая Л.В., Крюкова И.Н. Иммунофлюоресценция в медицине. М.: Медицина. 1977:1–240.
59. Горбачев Е.Н., Токаревич Н.К. Обнаружение антигенов коксиелл Бернета иммуноферментным методом. Твердофазный иммуноферментный анализ: тр. Ин-та им. Л. Пастера. Л. 1988; 64: 158–61.
60. Горбачев Е.Н., Токаревич Н.К., Федоров Д.К. Выявление антител к антигенам коксиелл Бернета в иммуноферментном анализе. Риккетсиозы: сб. науч. тр. Л. 1989; 66: 127–36.
61. Горбунов Н.С., Петрович В.В., Клюев А.А., Чернова К.Н. Формирование очага клещевого энцефалита в ленточном бору г. Барнаула. История профилактической службы на Алтае (к научно-практической конференции). Барнаул. 1980: 38–40.
62. Горшкова О.М. Материалы к эпидемиологии эндемических риккетсиозов в Тогучинском районе Новосибирской области. Вопросы инфекционной патологии. Омск, 1971: 144–6.
63. Гранитов В.М., Арсеньева И.В., Бесхлебова О.В., Дедков В.Г., Карань Л.С., Васильева О.А., Шпынов С.Н. Первый клинический случай клещевого риккетсиоза, вызванного *Rickettsiaheilongjiangensis*, на территории Сибири. Инфекционные болезни. 2014; 12 (3):91–4.
64. Громов Б.В. Бактерии - внутриклеточные симбионты животных. Успехи микробиологии. 1978; 13: 50–71.
65. Гроховская И.М., Сидоров В.К. Клещи Ixodoidea и Dermacentrohexus sibiricus (экспериментальные исследования). Биологические взаимоотношения между переносчиками и возбудителями болезней / под ред. П.А. Петрищевой. М. 1967: 107–25.
66. Гудима О.С. Биология покоящихся и вегетативных форм риккетсий Бернета. Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М. 1976; 5: 214–7.
67. Гудима О.С. Особенности структурной организации риккетсий. Вестн. АМН СССР. 1969; 10: 35–40.
68. Гулевская С.А., Балаева Н.М. Электронномикроскопическое изучение риккетсий Провачека. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1970; 3: 82–4.
69. Далматов В.В. Эпидемиологический надзор за инфекциями с широким диапазоном клинического проявления: дис... д-ра мед.наук. Омск. 1987:1–326.
70. Дегтярев А.А. Основы эпидемиологического анализа. Л.: Медицина. 1982:1–284.

71. Дробышевская Э.И., Недялков Ю.А., Спицин С.В. Характеристика моноклональных антител, направленных к видоспецифическому и групповому антигенам риккетсий Провачека. Риккетсиозы: сб. науч. тр. Л. 1989: 160–5.
72. Жаксылыкова Р. Д. Вредоносное значение клещей для человека: обзор литературы. Часть I. Астана медициналык журналы. 2007; 1 (37): 8–10.
73. Жаксылыкова Р. Д. Вредоносное значение клещей для человека: обзор литературы. Ч. II. Астана медициналык журналы. 2007; 6 (42): 23–7.
74. Жданов В.М. Эволюция заразных болезней человека. М.: Медицина. 1964:1–376.
75. Жмаева З.М. Эпидемиологическое значение клеща *H. concinna Koch.* как нового для науки переносчика клещевого сыпного тифа в Приморской области. Вопр. краевой общей и эксперимент. паразитологии. 1948; 5: 39–45.
76. Жмаева З.М., Пчелкина А.А., Карулин Б.Е., Зубкова Р.Н., Мищенко Н.К. Характеристика природного очага клещевого риккетсиоза на юге Средней Азии. Природная очаговость болезней человека и краевая эпидемиология. М. 1955: 225–35.
77. Жмаева З.М., Пчелкина А.А. Иксодовые клещи – носители риккетсий лихорадки Ку и клещевого сыпного тифа Азии в Северном Казахстане. Природная очаговость болезней и вопросы паразитологии. Фрунзе. 1964; 4: 30–41.
78. Здродовский П.Ф. Систематика и сравнительная характеристика эндемичных риккетсиозов. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1949; 10: 19–28.
79. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. – 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 1972:1–496.
80. Земская А.А. и Пчелкина А.А. Гамазовые клещи и некоторые вирусы и риккетсии. В кн.: Биологические взаимоотношения между переносчиками и возбудителями болезней. М. 1967: 151–77.
81. Земская А.А. Гамазовые клещи (Gamasoidea) как переносчики возбудителей болезней. Зоол. журн. 1967; 46 (12): 1771–84.
82. Земская А.А. Типы паразитизма гамазовых клещей. Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1969; 37 (4): 393–401.
83. Земская А.А. и Пчелкина А.А. Гамазоидные клещи и возбудитель клещевого сыпного тифа Азии. Второе акарологическое совещание: тез. докл. Киев. 1970:221–2.
84. Земская А. А. Паразитические гамазовые клещи и их медицинское значение. М: Медицина. 1973: 1–84.
85. Карташов М.Ю., Микрюкова Т.П., Тупота Н.Л., Терновой В.А., Протопопова Е.В., Москвитина Н.С., Романенко В.Н., Корабельников И.В., Локтев В.Б. Встречаемость и молекулярно-биологическая характеристика

риккетсий из природных очагов Западной Сибири и Северного Урала. Молекулярная диагностика. 2014; 1: 490–1.

86. Карулин Б.Е., Пчелкина А.А. Теплокровные животные - носители возбудителя клещевого сыпного тифа Северной Азии. Докл. АН СССР. 1958; 120(1): 223–4.

87. Квитницкая Г.В. Клещевой риккетсиоз в Киргизии. Рефераты научно-исслед. работ за 1945 г. Отдел биол. наук АМН СССР. 1947: 254.

88. Квитницкая Г.В. О клещевом риккетсиозе. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1950; 10: 51–3.

89. Кереев Н.И. Природноочаговые болезни в Казахстане. Алма-Ата. 1965:1–309.

90. Киреева Р.Я. Клинико-лабораторная характеристика Североазиатского клещевого сыпного тифа по материалам клиники инфекционных болезней Хабаровского медицинского института за 1938–1957 гг.: дис. канд. мед. наук. Хабаровск. 1958:1–221.

91. Кисилев Р.И. Осповидный риккетсиоз. Киев. 1964: 1–104.

92. Ковальский А.Г. Клещевой сыпной тиф Северной Азии в Хабаровском крае. Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: тез. докл. науч. конф. Новосибирск. 1998: 138.

93. Кокорин И.Н. Выращивание риккетсий в культурах клеток. Руководство по лабораторной диагностике вирусных и риккетсиозных болезней. М., 1965: 521–30.

94. Кокорин И.Н., Рыбкина Н.Н. О некоторых особенностях возбудителей клещевых риккетсиозов. Вопр. вирусологии. 1966; 3: 288–92.

95. Кокорин И.Н., Гудима О.С. Электронномикроскопическое исследование *D. sibiricus*, контрастированных фосфорновольфрамовой кислотой. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1968; 12: 5–7.

96. Колонин Г.В. Распространение иксодовых клещей. М.: Наука. 1984:1–95.

97. Константинов В.М., Таршис М.Г. Факторный анализ и задача классификации в нозогеографических исследованиях. Теория и методы картографии. М. 1977: 42–51.

98. Коренберг Э.И. Популяционные основы функционирования природных очагов. Проблемы инфектологии. М.: Медицина. 1991: 335–43.

99. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Районирование ареала клещевого энцефалита. Итоги науки и техники. Сер. Мед. География. М. 1981; 11:1–178.

100. Коренберг Э.И. Экология и эпизоотология. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1985; 3: 99–103.

101. Коршунова О.С. Клещи *Ixodidae* и *Rickettsia sibirica* (*Dermacentorxenus sibiricus*) – полевые и экспериментальные исследования.

Биологические взаимоотношения между переносчиками и возбудителями болезней. М.: Медицина. 1967: 86–103.

102. Коршунова О.С. К этиологии дальневосточной сыпнотифозной лихорадки. Сообщение 1. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1943; 1–2: 51–5.

103. Коршунова О.С. Пионтковская С.П., Никитина Н.А. О природных очагах клещевого сыпного тифа Азии в Хакассии и центральной части Западного Саяна. Зоол. журн. 1959; 38 (3): 385–93.

104. Коршунова О.С., Пионтковская С.П., Флинт В.Е. О природных очагах клещевого сыпного тифа в Бурятской АССР. Зоол. журн. 1965; 44(7):980–5.

105. Коршунова О.С., Пионтковская С.П. О природных очагах клещевого сыпного тифа в Восточном Казахстане. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1961; 30(4):442–6.

106. Коршунова О.С., Петрова-Пионтковская С.П. Сохранение вируса клещевого сыпного тифа в клеще *D. nuttalli* Ol. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1943; 10–11: 87–8.

107. Коршунова О.С. Этиология клещевого сыпного тифа в Красноярском крае. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1943; 1–2: 59–65.

108. Коршунова О.С., Жмаева З.М., Мясников Ю.А. О природном очаге клещевого сыпного тифа в Тульской области. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1966; 35 (4): 470–4.

109. Космачевский В.В. О весенне-летнем (клещевом) сыпном тифе. Сб. работ Минского мед. ин-та. Минск. 1949; 2: 186–7.

110. Коцинян М.Е. Обнаружение в Армянской ССР возбудителя риккетсиоза из группы клещевой пятнистой лихорадки. Сб. тр. ин-та эпидемиологии и гигиены. Ереван. 1956; 2: 117–20.

111. Коцинян М.Е. Эндемические риккетсиозы в Армянской ССР. Материалы 10 совещ. по паразитол. пробл. и природноочаговым болезням. М.-Л. 1959; 1: 87–8.

112. Красник Ф.И. К методике культивирования *D. sibiricus* в куриных эмбрионах. Тр. Ленинград. НИИЭМ. Л. 1966; 24: 238–41.

113. Кронтовская М.К. Клещевой сыпной тиф. Тр. конф. микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов в Москве. М. 1940: 114.

114. Кронтовская М.К., Савицкая Е.П. Клещевой сыпной тиф на Востоке СССР. Советская медицина. 1946; 12: 15–7.

115. Кронтовская М.К., Шматиков М.Д. К эпидемиологии клещевого сыпного тифа Центральной Сибири. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1943; 1–2: 65–8.

116. Крючечников В.Н. Взаимоотношения клещей подсемейства *Ixodoidea* с риккетсиями *Derma-centroxenus sibiricus* и *Rickettsia prowazekii*: автореф. дис. канд. биол. наук. М. 1969:1–14.

117. Кузнецова А.Д. Вирусологические исследования в очагах клещевого энцефалита Алтайского края. Клещевой энцефалит в Алтайском крае. Барнаул. 1963: 10–2.
118. Кулагин С.М., Имамалиев С.А. Эндемический крысиный риккетсиоз. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1952; 12: 10–5.
119. Кулагин С.М. и Земская А.А. Гамазоидный клещ *Allodermanysus sanguineus* Н. как переносчик везикулезного риккетсиоза. Вопр. краевой, общей, эксперим. паразитол. и мед.зоол. М. 1953;8: 34–40.
120. Кулагин С.М. Клещевой сыпной тиф в Алтайском крае: дис... д-ра мед. наук. М. 1953. 1–859.
121. Кулагин С.М. Клещевой риккетсиоз Северной Азии. География природноочаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики. М. 1969: 120–36.
122. Кулагин С.М., Тарасевич И.В. Лихорадка цуцугамуши. М.: Медицина. 1972:1–231.
123. Кулагин С.М., Коршунова О.С., Алфеев Н.И. Обнаруженный очаг клещевого сыпного тифа в Алтайском крае. Новости медицины. 1947; 5: 26–8.
124. Кумпан Л.В., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Шпынов С.Н. Изучение биологических свойств риккетсий в культуре клеток. Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Материалы VIII межрегион. научно-практ. конф. с междунар. участием. Омск, 2008; 2: 184–90.
125. Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. Особенности культивирования нового генотипа *Candidatus Rickettsia tarasevichae* на биологических моделях (культуры клеток, морские свинки). Уральский медицинский журнал. 2011;13 (91): 67–9.
126. Кучерук В.В. Основные итоги и дальнейшие перспективы развития учения о природной очаговости инфекционных болезней человека. Теоретические и прикладные аспекты биогеографии. М. 1982: 122–34.
127. Кучерук В.В. Структура, типология и районирование природных очагов болезней человека. Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. М.: Медицина. 1972: 180–212.
128. Ладный И. Д.Руководство по предупреждению заноса и распространения особо-опасных инфекций. М.: Медицина. 1979:1–208.
129. Ланге А.Б. Лабораторное культивирование гамазовых клещей. Девятое совещание по паразитологическим проблемам. Л. 1957: 134–5.
130. Ланге А.Б. Гамазоидные клещи. Определитель членистоногих, вредящих здоровью человека/ под ред. В. Н. Беклемишева. М. 1958: 195–217.
131. Литвин В.Ю., Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века. Паразитология. 1999; 33(3): 179–91.

132. Литвин В.Ю. Уровни и механизмы регуляции численности возбудителей природноочаговых инфекций. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1986; 2: 20–7.
133. Лобан К.М. Важнейшие риккетсиозы человека М.: Медицина. 1980: 1–375.
134. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: руководство для врачей. М.-СПб. ЭЛБИ. 2002:1–475.
135. Лысковцев М.М. Клещевой риккетсиоз. М. 1963:1–276.
136. Макарова В.А. Вопросы идентификации риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки: дис ... канд. мед. наук. М. 1978:1–167.
137. Макарова В.А. Выделение серологических и экологических вариантов *R. sibirica* в западной части ареала. Вопросы риккетсиологии. М. 1978: 20–2.
138. Макарова В.А., И.В. Тарасевич Предварительные результаты изучения заболеваний группы клещевой пятнистой лихорадки в астраханской области. Вопросы риккетсиологии: материалы IV Всесоюз. конф. М. 1989: 75–7.
139. Макарова В.А., Фетисова Н.Ф., Тарасевич И.В. Биологические свойства возбудителя «астраханской» пятнистой лихорадки, выделенного из крови больных. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М.1994: 73–8.
140. Макарова В.А., Фетисова Н.Ф., Тарасевич И.В. Выделение штаммов риккетсий «астраханской» пятнистой лихорадки из клещей *Rh. pumilio*. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М. 1994: 70-3.
141. Малеев В.В. Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций. Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. 2005; 2: 130–153.
142. Мастеница М.А. Вирусологическая характеристика клещевого сыпного тифа Кемеровской области. Тр. Томского НИИ эпидемиологии и микробиологии. Томск. 1949; 4: 38–48.
143. Махмедов М.М., Сурвил А.В., Устименко И.Н. Исследование природных очагов риккетсиозов в пустынной зоне Центрального Казахстана. Материалы IX итоговой науч.-практ. конф. Казах.ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Алма-Ата. 1968: 288–93.
144. Медяников О.Ю., Макарова В.А. Дальневосточный клещевой риккетсиоз: описание нового инфекционного заболевания. Вестник РАМН. 2008; 7: 41–44.
145. Микрюкова Т.П., Карташов М.Ю., Протопопова Е.В., Конова-лова Ю.В., Тупота Н.Л., Чаусов Е.В., Терновой В.А., Корабельников И.В., Егорова Ю.И., Гори А.Ф., Москвитина Н.С., Локтев В.Б. Генетические варианты риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки из различных эпидемически активных очагов. IV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням. Москва. 2012: 249.

146. Мильь Е.И. Клещевая лихорадка в Приморье. Дальневосточ. мед. журн. 1936; 3: 54–6.
147. Мирончук Ю.В. Некоторые вопросы нозогеографии клещевого риккетсиоза Азии. Материалы науч. конф. Иркутск. 1967: 13–8.
148. Мирончук Ю.В., Литвиненко Р.П., Иванова Д.П. Клещевой риккетсиоз Азии. Тр. Иркутского НИИЭМ. Кызыл. 1970; 9: 94–120.
149. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Воробьева Н.Н. Микроорганизмы порядка *Rickettsiales* у таежного клеща (*Ixodes persulcatus* sch.) в Предуралье. Вестник РАМН. 2008; 7: 47–50.
150. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б., Воробьева Н.Н. Микроорганизмы порядка *Rickettsiales* у таежного клеща (*Ixodes persulcatus* sch.) в Предуралье. Вестник РАМН. 2008; 7: 47–50.
151. Нецкий Г.И. Предпосылки ландшафтно-эпидемиологического районирования территорий по трансмиссивным инфекциям с природной очаговостью, передаваемым иксодовыми клещами. Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, Омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. Омск. 1973: 5–14.
152. Оберт А.С., Рудаков Н.В. Клинические аспекты экологии *R. sibirica* // Медицинская география на пороге XXI века: материалы X Всерос. конф. по мед.географии. – СПб., 1999. – С. 143–144.
153. Оберт А.С., Рудаков Н.В., Седых Н.Н., Курепина Н.Ю., Рудакова С.А., Долгова Н.А., Рыжкова И.В. Смешанные клещевые зоонозы в природных очагах Алтайского края. Актуальные проблемы смешанных инфекций у детей. СПб. 2007: 76.
154. Павловский Е.Н., Сергеев Н.В., Петрова-Пионтковская С.П. Краткие сведения по клещевому сыпному тифу в Сибири. М.-Л.: Медгиз. 1941:1–52.
155. Павловский Е.Н. Работы по паразитологии в ВИЭМ (К 50-летию Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А.М. Горького). Мед.паразитол. 1941; 10 (1): 137–8.
156. Павловский Е.Н. Природная очаговость и ландшафтная эпидемиология трансмиссивных болезней. Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1944; 6: 29–38.
157. Павловский Е.Н. Клещи-переносчики и клещевые сыпнотифозные лихорадки на Дальнем Востоке и в Приморье. Паразитология Дальнего Востока. М. 1947: 265–84.
158. Паутов В.Н., Игумнов А.И. Биология риккетсий. М. 1968:1–203.
159. 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: 48–53.

160. Петрова-Пионтковская С.П. К биологии клеща *D. nuttalli* как переносчика сыпной клещевой лихорадки. Сб. работ, посвящ. Е.Н. Павловскому. Л.-М. 1941:122–34.
161. Петряев Е.Д. Клещевой сыпной тиф в Забайкалье. Мед.паразитология и паразитар. болезни. 1946; 2: 84–5.
162. Пионтковская С.П., Коршунова О.С., Мищенко Н.К. О природном очаге клещевого сыпного тифа Азии в Тувинской автономной области. Десятое совещание по паразитол. и природноочаговым болезням. М.-Л. 1959; 1: 92–3.
163. Пионтковская С.П., Коршунова О.С. Клещевой сыпной тиф. Природноочаговые болезни человека. М.: Медгиз. 1960: 90–125.
164. Платонов Н.В. Материалы к изучению эпидемиологии клещевого сыпного тифа в Новосибирской области. Тез. докл. конф. Новосиб. мед.ин-та и ин-та усовершенствования врачей. Новосибирск. 1948: 81–4.
165. Плещитый Д.Ф. Клещ *D.silvarum* как переносчик клещевого сыпного тифа в Западной Сибири. Докл. АН СССР. 1947; 55: 9: 889–91.
166. Покровский В.И. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в стране. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1986; 11: 3–7.
167. Покровский В.И., Ковалева Е.П., Семина Н.А. Современные представления об эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, патогенеза и иммунологии инфекц. болезней: сб. науч. тр. М. 1985: 5–7.
168. Померанцев Б.И. Географическое распространение клещей *Ixodoidea* и состав их фауны в Палеарктической области. Тр. зоол. ин-та АН СССР. М.-Л. 1948; 7: 132–48.
169. Пшеничнов А.В. Универсальный метод изучения инфекций, передаваемых человеку кровососущими насекомыми, и новая вакцина против сыпного тифа. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.1943; 1–2: 43–8.
170. Пшеничнов А.В., Шевелева О.Н., Носкова Е.Г. Изменчивость риккетсий Провачека и перспективы получения живой сыпнотифозной вакцины. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.1957; 7:11.
171. Пчелкин А.П. Количественная оценка содержания возбудителя клещевого риккетсиоза в популяции основного переносчика. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1989; 6: 19–21.
172. Пчелкина А.А., Бердыев А., Жмаева З.М., Костырко И.Н. О сочетанных очагах Ку-риккетсиоза и клещевого сыпного тифа Северной Азии на территории Туркмении. Здравоохранение Туркменистана. 1968; 12: 18–22.
173. Радованович М.Р. Национальные программы эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в Европе. Инфекционные болезни. Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген. 1974: 87–92.

174. Решетникова Т.А., Макарова В.А. Характеристика биологических свойств штаммов риккетсий, выделенных в Забайкалье и Приморье. Природноочаговые болезни человека: респ. сб. науч. работ. Омск. 1989: 147–53.
175. Ржегачек И. Дайтер А.Б. Иксодовые клещи и риккетсии. Риккетсиозы: сб. науч. тр. Ин-та им. Л. Пастера. Л. 1989; 66: 68–90.
176. Розенбаум М. Сулливан Э., Эдвардс Э. Техника культивирования клеток в пластиковых панелях для микротитрования и ее применение в биологических исследованиях. Новые методы культуры животных тканей: пер. с англ. / под ред. Ю. М. Оленова. М. 1976: 74–115.
177. Рубанов И.Н., Тикунов В.С. Методика оценки экологического состояния окружающей среды регионов России. Проблемы региональной экологии. 2007; 3: 20–8.
178. Рудаков Н.В., Горбунов Н.С., Кордубайлов А.А., Рехов Е.Н., Клюев А.А., Червяков В.И., Юханова Т.В., Свицерский Г.М., Михайлов Е.П., Иванов Д.И. Результаты изучения современного состояния очагов клещевого риккетсиоза на юге Западной и Средней Сибири. Природноочаговые болезни человека. Омск. 1988: 125–36.
179. Рудаков Н.В., Горбунов Н.С., Кордубайлов А.А., Червяков В.И., Оханова Т.В., Рехов Е.И., Свицерский Г.М., Рябухин В.А. Результаты изучения современного состояния очагов клещевого риккетсиоза в Алтайском крае и Кемеровской области. Природноочаговые болезни человека. Омск. 1989: 137–46.
180. Рудаков Н.В., Малых Т.П., Бурцев Ю.К., Мельникова З.В., Ягудин Б.И. Новые данные о клещевом риккетсиозе в Новосибирской области. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1990; 3: 54–55.
181. Рудаков Н.В. Очаги иксодориккетсиозов в условиях антрополического воздействия. VI Всесоюз. совещ. по проблемам теоретич. и приклад. акарологии: тез. докл. Л. 1990: 109.
182. Рудаков Н.В., Горбунов Н.С., Юханова Т.В., Малых Т.П. Эпидемиологическая активность очагов клещевого риккетсиоза на территориях различной степени хозяйственного освоения. Природноочаговые болезни человека. Омск. 1991: 118–24.
183. Рудаков Н.В., Тарасевич И.В., Сыскова Т.Г. Клещевой риккетсиоз в Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания: информ. бюл. 1994; 5: 13–6.
184. Рудаков Н.В., Богданов И.И. Типология природных очагов клещевого риккетсиоза. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1994; 4: 42–5.
185. Рудаков Н.В. Основные направления эпидемиологического надзора и эпидемиологическое районирование Западной Сибири по клещевому риккетсиозу. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М. 1994: 35–8.

186. Рудаков Н.В. Эколого-эпидемиологическая характеристика антропической трансформации очагов лихорадки Ку и клещевого риккетсиоза: автореф. дис... д-ра.мед. наук. М. 1995. 1–58.
187. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Современное представление о клещевом риккетсиозе. Журн. инфекц. патологии. 1996; 3 (4): 64–9.
188. Рудаков Н.В. Современные подходы к эпидемиологическому надзору за природноочаговыми зоонозами. Природноочаговые инфекции в России: тез.докл. Всерос. науч.- практ. конф. Омск. 1998: 17–8.
189. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. Омск: ОмГМА. 2001: 1–120.
190. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Танкибаев М.А., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н., Якименко В.В., Walker D.H., Рыдкина Е.Б., Малькова М.Г., Танцев А.К. Новые данные об очагах клещевого риккетсиоза в Азиатской части России и Казахстане. Профилактика инфекционных заболеваний на рубеже 21 века. Раздел 2. Природно-очаговые инфекции и инвазии. Хабаровск. 2001: 139–51.
191. Рудаков Н.В., А.А. Матущенко, С.Н. Шпынов, С.А. Рудакова Новые и возвращающиеся природноочаговые инфекции: теоретические и прикладные аспекты проблемы. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2002; 2 (4): 16–9.
192. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Кумпан Л.В., Решетникова Т.А., Красиков А.П. Новые методические подходы к изучению *Rickettsiales*. Уральский мед.журн. 2006; Спец. вып. №2: Микробиология: 16–8.
193. Рудаков Н.В., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н. М.С.Шайман – основатель Омской школы риккетсиологов. Актуальные вопросы здоровья населения Сибири: гиг. и эпид. аспекты (материалы 6 межрег.научно-практ.конф.). Омск, 2006. 10–13.
194. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Кумпан Л.В., Решетникова Т.А. Современные подходы к изучению *Rickettsiales*. Бюллетень сибирской медицины. 2006; 6 (1): 111–5.
195. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Кумпан Л.В., Шпынов С.Н., Решетникова Т.А., Абрамова Н.В. Современные технологии изучения *Rickettsiales*. Журн. инфекц. патологии. 2009; 16. (3): 187–8.
196. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. Бюлл. Сиб. отд. РАМН. 2011; 31(4): 86–92.
197. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Омск: ИЦ «Омский научный вестник». 2011: 1–232.
198. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К., Оберт А.С., Курепина Н.Ю. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой

пятнистой лихорадки в Сибири: Омск: Издательский центр «Омский научный вестник». 2012: 1–288.

199. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Рудакова С.А., Кумпан Л.В., Белан Ю.Б., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н., Абрамова Н.В., Коломеец А.Н. О роли *Rickettsia raoultii* в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2015; 3: 17–21.

200. Рудакова С.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Кузьминов А.М., Рудаков Н.В. Экспресс-индикация трансмиссивных патогенов как основа дифференцированного подхода к профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Бюллетень СО РАМН. 2007; 4: 116–9.

201. Рыбкина Н.Н. Влияние кортизона на течение инфекции клещевого риккетсиоза Северной Азии у животных. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1961; 4:139–44.

202. Савицкая Е.П. К этиологии клещевого сыпного тифа в Хабаровском крае. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1943; 10–11: 87.

203. Салдан И.П., Безруков Г.В., Прейдер В.П. Особенности природных очагов сибирского клещевого тифа на Алтае. Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае. Барнаул. 2002: 183–5.

204. Самойленко И.Е., Рудаков Н.В. Использование микрокультур клеток для культивирования *R. sibirica*. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М. 1994: 83–6.

205. Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Шаламова Е.В., Кумпан Л.В., Лебедева М.А. Выявление нового очага клещевого риккетсиоза в Западной Сибири. ЗНиСО. 2012; 1: 14–15.

206. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В. Паразитарные дерматозы: чесотка и крысиный клещевой дерматит. М.:ООО «Бином-пресс». 2003: 1–120.

207. Солитерман П.Л. К характеристике отдельных штаммов вируса клещевого сыпного тифа Центральной Сибири, выделенных от клещей *D.nuttalli*. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1944; 1–2: 50.

208. Солитерман П.Л. Экспериментальные наблюдения по эндемическому сыпному тифу. Риккетсии и риккетсиозы. М. 1948: 205–15.

209. Сомов Г.П., Шапиро М.И., Петров А.А. К изучению островного очага клещевого сыпного тифа Северной Азии. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1958; 5: 94–9.

210. Сомов Г.П., Слонова Р.А. Выделение возбудителя клещевого риккетсиоза (*D.sibiricus*) из органов мышевидных грызунов на культурах почечных клеток эмбриона человека. Вopr. вирусологии. 1965; 2: 229–32.

211. Сомов Г.П. К эпидемиологии клещевого риккетсиоза Северной Азии в Приморском крае. Тр. Владивостокского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии и микробиологии. Владивосток. 1969; 4: 28–37.

212. Сомов Г.П. Некоторые итоги изучения возбудителя клещевого риккетсиоза Северной Азии в Приморском крае. Тр. Владивостокского НИИЭМ. Владивосток. 1969; 4: 38–44.
213. Сомов Г.П. Клещевой риккетсиоз Северной Азии. Природно-очаговые болезни в Приморском крае. Владивосток. 1975: 83–101.
214. Сомов Г.П., Шубин Ф.Н. Лихорадка цуцугамуши. Природно-очаговые болезни в Приморском крае. Владивосток. 1975: 102–18.
215. Сомова А.Г., Герасюк Л.Г., Афанасьева М.К., Силакова Е.Я., Азарова А.Г., Алапсия И.И., Косарева А.В., Соловьева А.В. и Краснова И.В. К вопросу об эндемичном крысином сыпном тифе на Черноморском побережье. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1960; 2: 51–5.
216. Тагильцев А.А., Тарасевич Л.Н., Богданов И.И., Якименко В.В. Изучение членистоногих убежищного комплекса в природных очагах трансмиссивных вирусных инфекций: руководство по работе в полевых и лабораторных условиях. Томск. 1990: 1–106.
217. Тарасевич И.В., Панфилова С.С., Фетисова Н.Ф. Экологическая география риккетсиозов группы пятнистой лихорадки. Итоги науки и техники/ Географическая среда и распространение болезней. Серия Медицинская география. 1977; 8: 6–121.
218. Тарасевич И.В., Макарова В.А. Идентификация риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки. Вопросы риккетсиологии. М. 1981; 2: 62–4.
219. Тарасевич И.В., Яблонская В.А., Лобанов А.В., Макарова В.А., Фетисова Н.Ф., Малышев В.И., Дайтер А.Б., Токаревич Н.К., Барбан П.С., Пантюхина А.Н., Климчук Н.Д., Рудаков Н.В., Никольская В.Н. Серологические методы диагностики риккетсиозов: методические рекомендации (МЗ СССР). М. 1988: 1–49.
220. Тарасевич И.В. Эпиднадзор за риккетсиозами. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М. 1988: 3–6.
221. Тарасевич И.В., Боев Б.В., Висмэн Ч.Л., Рауль Д., Ржегачек Й., Суто Т. Эпидемиологические и экологические аспекты риккетсиозов. Проблемы инфектологии. М.: Медицина. 1991: 367–81.
222. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина. 2002: 1–171.
223. Феоктистов Г.И. Клещевой сыпной тиф в Иркутской области. Мед. бюллетень. Иркутск. 1948: 196–202.
224. Филиппова И.А., Панова И.В. К диагностике подродов рода *Dermacentor Koch.* по личинке и нимфе и новые данные о распространении подрода *Asiacentor /Ixodidae.* Паразитология. 1984; 18 (2): 135–9.
225. Фоянкова Т.А., Ястребов В.К., Шайман М.С. Эпидемическая активность очагов клещевого риккетсиоза в зоне Байкало-Амурской магистрали. Природноочаговые инфекции в районах народно-хозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока: респ. сб. науч. работ. Омск, 1983: 132–8.

226. Хазова Т.Г., Ястребов В.К. Сочетанный очаг клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза и туляремии в ареале клещей *Haemaphysalis concinna* на юге Центральной Сибири. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 1: 78–80.
227. Хазова Т.Г., Ястребов В.К., Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В., Куликов В.Н. Сочетанный природный очаг четырех трансмиссивных природноочаговых инфекций в ареале клещей *Haemaphysalis concinna* в Красноярском крае. Актуальные аспекты природноочаговых болезней: Материалы межрегион. научно-практич. конф. Омск. 2001: 82–3.
228. ХOFFMAN P.C. Экологический и зоогеографический анализ миграций животных через Берингийский мост суши в четвертичном периоде. Берингия в Кайнозойе. Владивосток. 1976: 354–67.
229. Цыганков Г.М. Клиника дальневосточного клещевого сыпного тифа. Клиническая медицина. 1948; 6: 69–76.
230. Черкасский Б.Л. Эпидемиологический надзор при зоонозах. Сообщ. 1. Научные и организационные основы эпидемиологического надзора при зоонозах. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1983; 5: 60–4.
231. Черкасский Б.Л. Социально-экологическая концепция эпидемического процесса. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, патогенеза и иммунологии инфекционных болезней: сб. науч. тр. ЦНИИЭ. М. 1985: 14–6.
232. Черкасский Б.Л. Система эпидемиологического надзора как отражение структуры эпидемического процесса. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1986; 11: 74–8.
233. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. М.: Медицина. 1988: 1–288.
234. Черкасский Б.Л., Амиреев С.А., Кноп А.Г. Эпидемиологический надзор за зоонозами. Алма-Ата: Наука. 1988: 1–160.
235. Черкасский Б.Л. Современные теоретические основы профилактики инфекционных болезней. Материалы 18 съезда микробиологов, эпидемиологов, паразитологов. М.-Алма-Ата. 1989: 134–42.
236. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. М. 2007: 18.
237. Чумаков М.П., Беляева А.П., Шифрин И.А., Ходукин Н.И., Лысункина В.А. Изучение Ку-лихорадки в СССР. Сообщение 1. Материалы по идентификации заболеваний Ку-лихорадкой. Журн. эпидемиол., микробиол. и иммунобиол. 1954.; 5: 40–48.
238. Шайман М.С. Вирусологическая характеристика очага клещевого сыпного тифа в Новосибирской области. Тр. Омского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Омск. 1957; 4: 67–76.
239. Шайман М.С. Выделение возбудителя клещевого сыпного тифа Северной Азии от таежного клеща в Новосибирской области. Вопросы

эпидемиологии и профилактики клещевого энцефалита, природноочаговых риккетсиозов, туляремии, лептоспирозов. Омск. 1961: 81–3.

240. Шайман М.С., Воцакина Н.В. Материалы о распространении и переносчиках клещевого сыпного тифа и лихорадки Ку в Тогучинском и Кыштовском районах Новосибирской области. Вопросы эпидемиологии и профилактики природноочаговых, кишечных и детских инфекций. Омск. 1961: 24–6.

241. Шайман М.С. Материалы к распространению клещевого сыпного тифа Северной Азии и лихорадки Ку в Западной Сибири. Материалы межинститут. конф. по изучению природноочаговых заболеваний Сибири и Дальнего Востока. Томск. 1962: 82–3.

242. Шайман М.С. Новые данные об эндемических риккетсиозах Алтайского края. Тез. докл. Владивостокский науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии. Владивосток. 1966: 77–8.

243. Шайман М.С. Эпидемиологическая разведка в отношении риккетсиозов в Тюменской области. Вопросы краевой инфекционной патологии. Тюмень. 1967: 51–2.

244. Шайман М.С. Методические рекомендации по диагностике и эпидемиологической разведке природных очагов клещевого риккетсиоза Азии. Омск. 1972:1–10.

245. Шайман М.С. Обнаружение нового природного очага клещевого сыпного тифа Северной Азии в Западной Сибири. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1971; 40 (3): 368–9.

246. Шайман М.С., Ястребов В.К. Эпидемиологическая валентность природных очагов и типы псевдоочагов клещевого риккетсиоза Азии в Западной и Средней Сибири. Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. Омск. 1973: 125–132.

247. Шайман М.С., Нецкий Г.И. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Западной и Средней Сибири по клещевому риккетсиозу Азии и основные направления его профилактики. Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. Омск. 1973: 133–45.

248. Шайман М.С. Эпидемические риккетсиозы Крайнего Севера (Таймыр) // Проблемы эпидемиологии и профилактики природноочаговых болезней в Заполярье. Омск. 1977: 57–72.

249. Шапиро М.И. Экспериментальное изучение штаммов клещевого риккетсиоза, выделенных на одном из островов Южного Приморья. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1958;10: 123–8.

250. Шванвич Б. Н. Курс общей энтомологии. Л. 1949: 820–1.

251. Шматиков М.Д., Велик М.А. Клещевая сыпная лихорадка. Клин. медицина. 1939; 17: 124–6.

252. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. Методические подходы к получению иммуноферментных конъюгатов для выявления риккетсий группы

клещевой пятнистой лихорадки. Вопросы риккетсиологии: материалы Всесоюз. конф. М. 1989: 156–7.

253. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. Иммуноферментная тест-система для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки. Лабораторное дело. 1991; 11: 67–9.

254. Шпынов С.Н., Н.В. Рудаков, И.В. Тарасевич, И.Е. Самойленко, P. Parola, D. Raoult, Н.Г. Ковалев, Ю.М. Тохов, М.И. Чубирко Новые данные о распространении *Rickettsia slovaca* в Евразии. Природноочаговые болезни человека: респ. сб. науч. работ, посвящ. 80-летию Омского НИИПИ. Омск. 2001: 80–3.

255. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В. “*Rickettsia tarasevichiae*”– новый вид риккетсий из клещей *Ixodespersulcatus*, собранных на различных территориях России. Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: материалы 3-й регион. научно-практ. конф., посвящ. 80-летию образования гос. санитарно-эпидемиол. службы Российской Федерации. Омск.2002: 258–62.

256. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Леонова Г.Н., Хазова Т.Г., Егорова Н.В., Борисова О.Н., Прейдер В.П., Безруков Г.В., P.-E. Fournier, D.Raoult Первое выявление *Rickettsia heilongjiangensis* в клещах *Haemaphysalis concinna* на территории России. Здоровье населения и среда обитания: информ. бюл. 2003; 12: 16–20.

257. 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. 2003; 3: 20–4.

258. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Шайман М.С., Ястребов В.К., Fournier P.-E., Raoult D. Молекулярно-генетическое изучение штаммов риккетсий группы КПЛ, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза. Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Омск. 2003; 1: 168–73.

259. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Ястребов В.К., Шайман М.С., Fournier P.-E., Raoult D. Генетическая идентификация риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004; 5: 43–8.

260. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Леонова Г.Н., Хазова Т.Г., Егорова Н.В., Борисова О.Н., Прейдер В.П., Безруков Г.В., Федоров Е.Г., Федянин А.П., Шерстнева М.Б., Турышев А.Г., Гаврилов А.П., Танкибаев М.А., Тарасевич И.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005; 1: 23–7.

261. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Гранитов В.М., Арсеньева И.В., Тарасевич И.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление α 1-протеобактерий в иксодовых клещах и образцах от больных в России. Омский науч. вестн. 2006; 3 (37): 32–7.
262. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Матущенко А.А. и др. Выявление геноварианта *R.aeschlimanii* в клещах *Hyalomma marginatum marginatum*, собранных в очаге Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае. Омский научный вестник. 2006. 1 (35). 101–103.
263. Штейнхауз Э. Микробиология насекомых. М., 1950; 766.
264. Яблонская В.А., Тарасевич И.В. Получение бивалентных кроличьих гипериммунных сывороток к риккетсиям Провачека и Сибирика. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М. 1985; 5: 51–2.
265. Яблонская В.А. Характеристика культуральных, патогенных и иммуногенных свойств риккетсий, выделенных в ЧССР. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1976; 2: 133–4.
266. Яблонская В.А., Дюйсалиева Р.Г., Фаталиева С.Ф. Основные принципы конструирования гипериммунных антирикеттсимальных сывороток. Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. М., 1985; 5: 84–7.
267. Ястребов В.К. Установление спонтанной зараженности клещей *Haemaphysalis concinna Koch.* риккетсиями *D.sibiricus* в Алтайском крае. Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. 1969; 1: 105–6.
268. Ястребов В.К. Эпидемиологическое значение очагов клещевого риккетсиоза Северной Азии различного ландшафтного типа в Алтайском крае. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1971; 4: 22–26.
269. Ястребов В.К. Некоторые итоги изучения распространения клещевого риккетсиоза и Ку-лихорадки в Алтайском крае. Тр. Томского науч.-исслед. ин-та вакцин и сывороток. Томск. 1973; 23: 34–6.
270. Ястребов В.К., Фоянкова Т.А., Шайман М.С. Современное состояние очагов клещевого риккетсиоза Азии в Сибири и на Дальнем Востоке. Природноочаговые болезни человека. Омск. 1981: 151–6.
271. Ястребов В.К. Система эпидемиологического надзора за клещевым риккетсиозом. Вопросы риккетсиологии: материалы Всесоюз. конф. М. 1989: 164–7.
272. Ястребов В.К., Решетникова Т.А. Материалы по типизации природных очагов клещевого риккетсиоза Сибири и Дальнего Востока. Мед. паразитология и паразитарн. болезни. 1990; 4: 15–7.
273. Ястребов В.К., Решетникова Т.А., Рудаков Н.В., Богданов И.И., Тарасевич И.В., Макарова В.А., Фетисова Н.Ф., Оберт А.С., Попов В.П. Эпидемиологический надзор за клещевым риккетсиозом. Иммунодиагностика и методы выявления возбудителя: метод. рекомендации. Омск. 1992: 1–36.
274. Ястребов В.К. Трансмиссивные природноочаговые инфекции в Сибири и на Дальнем Востоке. Пробл. соц. гигиены и история медицины. 1996; 5: 16–9.

275. Ястребов В.К. Сравнительная эпидемиология. Омск. 1998: 1–56.
276. Ястребов В.К. Структура нозоареалов и особенности эпидемиологии клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Сибири. Клещевой энцефалит: (монография). Владивосток 2002: 130–6.
277. Ястребов В.К. Современные нозоареалы клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Сибири. Бюллетень сибирской медицины. 2006; 5 (Прил. I): 131–136.
278. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Эпидемиол. и вакцинопроф. 2012; 1: 19–24.
279. Adams J.R., Schmidtman E.T., Azad A.F. Infection of colonized cat fleas, *Ctenocephalides felis* (Bouché), with a rickettsia-like microorganism. Am J Trop Med Hyg. 1990;43:400–9.
280. Aeschlimann A., Burgdorfer W., Matile H., Pe'ter O., Wyler R. Aspects nouveaux du role de vecteur joué par Ixodes ricinus L. en Suisse. Note préliminaire. Acta Trop. 1979 ; 36 : 181–91.
281. Aguirrebeagoa K., Portillo A., Santibáñez S., Marín J.J., Montejo M., Oteo J.A. Human *Rickettsia sibirica mongolitimonae* infection, Spain. Emerg Infect Dis. 2008; 14:528–9.
282. Alexandrov E., Mitov D., Kamarintchev B., Bogdanov N. Current features of Mediterranean spotted fever in Bulgaria in contemporary conditions. Raoult D., Brouqui P., editors. Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Paris: Elsevier; 1999: 279–81.
283. Andersson S. G. E., Zomorodipour A., Andersson J. O., Sicheritz-Ponten T., Alsmark U. C. M., Podowski R. M., Naslund A. K., Eriksson A. S., Winkler H. H., and C. G. Kurland The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. Nature. 1998; 396: 133–40.
284. Anstead C.A. and Chilton N.B. Detection of a novel *Rickettsia* (*Alphaproteobacteria: Rickettsiales*) in rotund ticks (*Ixodes kingi*) from Saskatchewan, Canada. *Ticks&TickBorneDis*. 2013; 4: 202–6.
285. Anacker R.L., Philip R.N., Williams J.C., List R.H., Mann R.E. Biochemical and immunochemical analysis of *Rickettsia rickettsii* strains of various degrees of virulence. *Infect. Immunol.* 1984; 44: 559–64.
286. Anacker R.L., List R.H., Mann R.E., Hayes S.F., Thomas L.A. Characterization of monoclonal antibodies protecting mice against *Rickettsia rickettsii*. *J. Infect. Dis.* 1985; 6: 1052–60.
287. Anacker R.L., List R.H., Mann R.E., Wiedbrauk D.L. Antigenic heterogeneity in high- and low-virulence strains of *Rickettsia rickettsii* revealed by monoclonal antibodies. *Infect. Immunol.* 1986; 51: 653–60.
288. Anacker R.L., Mann R.E., Gonzales C. Reactivity of monoclonal antibodies to *Rickettsia rickettsii* with spotted and typhus group rickettsiae. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25(1): 167–71.

289. Andersson S. G., Stothard D. R., Fuerst P., & Kurland C. G. Molecular phylogeny and rearrangement of rRNA genes in *Rickettsia* species. *Mol. Biol. Evol.* 1999; 16: 987–95.
290. Angelakis E., Pulcini C., Waton J., Imbert P., Socolovschi C., Edouard S., Dellamonica P., Raoult D. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(4):549–51.
291. Azad A.F., Sacchi J., Nelson W.M., Dasch GA, Schmidtman E.T., Carl M. Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 1992; 89: 43–6.
292. Azad A.F., Radulovic S., Higgins J.A., Noden B.H., Troyer J.M.Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3: 319-27.
293. Azad A. F. and Beard Ch. B. Rickettsial Pathogens and their Arthropod Vectors. *Emerging Infectious Diseases.* 1998; 4 (2):179–86.
294. Babalis T., Tselentis Y., Roux V., Psaroulaki A., Raoult D. Isolation and identification of a rickettsial strain related to *Rickettsia massiliae* in Creek ticks. *Am. Trop. Med. Hyg.* 1994; 50: 365–72.
295. Baccelar F., Regnery R. L., Nuncio M. S. and Filipe A. R. Genotypic evaluation of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal. *Epidemiology and Infection.* 1995; 114 (1): 169–78.
296. Baird R.W., Lloyd M., Stenos J., Ross B.C., Stewart R.S., Dwyer B. Characterization and comparison of Australian human spotted fever group rickettsiae. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 2896–902.
297. Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M., Eckman M.R., Van Etta L.L., Walker D.H. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States: a new species emerging? *JAMA.* 1994; 272: 212–8.
298. Balayeva N.M. Genotypic and biological characteristics of nonidentified strain of spotted fever group rickettsiae isolated in Crimea. *Acta virol.* 1993; 37: 475–83.
299. Balayeva N.M., Ereemeeva M.E., Ignatovich V.E., Rudakov N.V., Reshetnikova T.A., Samoilenko I.E. Biological and genetic characterization of *Rickettsia sibirica* strains in the endemic area of the North Asian tick typhus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 55 (6): 685–92.
300. Beati L., Raoult D. *Rickettsia massiliae* sp. nov. A new spotted fever group. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1993; 43: 839–40.
301. Beati L., Péter O., Burgdorfer W., Aeschlimann A., Raoult D. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. is a distinct species of the spotted fever group of Rickettsiae. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1993; 43: 521–6.
302. Beati L., Kelly P.J., Matthewman L.A., Mason P., Raoult D. Prevalence of rickettsia-like organisms and spotted fever group rickettsiae in ticks (Acari: Ixodidae) from Zimbabwe. *J. Med. Entomol.* 1995; 32: 787–92.

303. Beati L., Raoult D. Spotted fever group rickettsiae. Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Proc. 5-th Intern. Symp. Bratislava. 1996: 134–78.
304. Beati L., Meskini M., Thiers B., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. Int. J. Syst. Bacteriol. 1997; 47: 548–54.
305. Bell E.J., Stoenner H.G. Immunologic relationships among the spotted fever group of rickettsias determined by toxin neutralization tests in mice with convalescent animal serums. J. Immunol. 1960; 84: 174–82.
306. Bell E.J., Kohls G. M., Stoenner H.G., Lackman D.B. Nonpathogenic rickettsiae related to the spotted fever group isolated from ticks, *Dermacentor variabilis* and *Dermacentor andersoni*, from eastern Montana. J. Immunol. 1963; 90: 770–81.
307. Benefit B.R. The permanent dentition and phylogenetic position of *Victoriapithicus* from Maboco island, Kenya. J. Hum. Evol. 1993; 25: 83–172.
308. Beninati T., Lo N., Noda H., Esposito F., Rizzoli A., Favia G., Genchi C. First detection of spotted fever group rickettsiae in *Ixodes ricinus* from Italy. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 983–6.
309. Betsy K., Clark T. R., Lutter E. I., Ellison D. W., Hackstadt T. Disruption of the *Rickettsia rickettsii* Sca2 Autotransporter Inhibits Actin-Based Motility. Infection and Immunity. 2010; 78 (5): 2240–7.
310. 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: 1–8.
311. Blanc G.R. and Baltazard M. Comportment du virus du typhus epidemique chez la puce du rat "*Xenopsylls cheopis*". Bull. Acad. Med. 1940; 123 (7–8): 126–36.
312. Botelho-Nevers E., Socolovschi C., Raoult D., Parola P. Treatment of *Rickettsia* spp. Infections: a review. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012; 10 (12): 1425–37.
313. Bourtzis K. and Braig H. R. The many faces of *Wolbachia*. Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. Marseille. 1999: 199–219.
314. Bouyer D.H., Stenos J., Croquet-Valdes P.A., Foil L.D., Walker D.H. The identification and characterization of previously undiscovered rOmp A-encoding gene in *Rickettsia felis*. Rickettsial and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. Marseille. 1999: 11–5.
315. Bouyer D.H., Stenos J., Croquet-Valdes P., Moron C.G., Popov V.L., Zavala-Velazquez J.E. *Rickettsia felis*: molecular characterization of a new member of the spotted fever group. Int. J. Syst. Bacteriol. 2001; 51: 339–47.
316. Bovarnick M., Miller J., Snyder J. The influence of certain salts, aminoacids, sugars and proteins on the stability of rickettsiae. J. Bact. 1950; 59: 509–22.

317. Bozeman F.M., Elisberg B.L., Humphries J.W., Runcik K., Palmer Jr.D.B. Serologic evidence of *Rickettsia canada* infection of man. *J.Infect.Dis.*1970; 121: 367–71.

318. Bozeman F.M., Masiello S.A., Williams M.S., Elisberg B.L. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. *Nature.* 1975; 255: 545–7.

319. 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 henselae* comb. nov., *Bartonella elizabethae* comb; nov., and to remove family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol.* 1993; 43: 777–86.

320. Brezina R.J., Řeháček J., Majorska M. Two strains of rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever group recovered from *Dermacentor marginatus* in Czechoslovakia. Results of preliminary serological identification. *Acta virol.* 1969; 13: 142–5.

321. Brill N.E. An acute infectious disease of unknown origin. *Am.J.Med.Sci.* 1910; 139: 484–502.

322. Brinton L.P and Burgdorfer W. Fine structure of *Rickettsia canada* in tissues of *Dermacentor andersoni* Stiles. *J. Bacteriol.* 1971; 105: 1149–59.

323. Brouqui P., Bacellar F., Baranton G., Birtles R.J., Bjoersdorff A., Blanco J.R.Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe.*Clin Microbiol Infect.* 2004; 10:1108–32.

324. Brumpt E. Longevité du virus de la fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii*, n. sp.) chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Soc. Biol.* 1932; 110: 1119–1202.

325. Burgdorfer W. Investigation of «transovarial transmission» of *Rickettsia rickettsii* in the wood tick, *D. andersoni*. *Exptl. Parasitol.* 1963; 14: 152–9.

326. Burgdorfer W., Varma M.G.R. Transstadial and transovarial development of disease agents in arthropods. *Ann. Rev. Entomol.* 1967; 12: 347–76.

327. Burgdorfer W. Observation on *Rickettsia canada*, a recently described member of the typhus group rickettsiae. *J.Hyg.Epid.Microbiol.Immunol.* 1968; 12: 26–31.

328. Burgdorfer W. Hemolymph test. A technique for detection of rickettsiae in ticks. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1970; 19: 1010–4.

329. Burgdorfer W., Ormsbee R.A., Schmidt M.L., Hoogstraal H.A search for the epidemic typhus agent in Ethiopian ticks. *Bull. Word Hlth. Org.* 1973; 48: 563–9.

330. Burgdorfer W. A review of Rocky Mountain spotted fever (tick-borne typhus) its agent, and its tick vectors in the United States. *J. Med. Entomol.* 1975; 11: 269–78.

331. Burgdorfer W., Brinton L.P. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever rickettsiae in ticks. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975; 266: 61–72.

332. Burgdorfer W., Sexton D.J., Gerloff R.K., Anacker R.L., Philip R.N., Thomas L.A. *Rhipicephalus sanguineus*: vector of a new spotted fever group rickettsia in the United States. *Infect. Immunol.* 1975; 12: 205.
333. Burgdorfer W. Worldwide research on human and animal diseases caused by tick-borne rickettsiae. *Misc. Publ. Entom. Soc. Amer.* 1979; 6: 339–44.
334. Burgdorfer W., Aeschlimann A., Peter O., Hayes S.F., Philip R.N. *Ixodes ricinus*, vector of hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. *Acta trop.* 1979; 36: 357–67.
335. Burgdorfer W. The spotted fever-group diseases. *CRC Handbook Series in Zoonosis / J.H. Steele (ed.)*. Section A.: Bacterial, Rickettsial and Mycotic Diseases. Florida; Boca Raton: CRC Press. 1980: 2: 279–301.
336. Burgdorfer W. Hayes S. F., Mavros A. J. Nonpathogenic rickettsiae in *Dermacentor andersoni*: limiting factor for the distribution of *Rickettsia rickettsiae*. *Rickettsiae and Rickettsial diseases*. New York. 1981: 585–94.
337. Burnet F.M., Freeman M. Experimental studies on the virus of “Q” fever. *Med. J. Aust.*, 1937; 2: 299–305.
338. Bustamante M.E., Varela G., Mariotte C.O. II. Estudios de fiebre manchada en Mexico. Fiebre manchada en la Laguna. *Revista del Instituto de salubridad y enfermedades tropicales*. 1946; 7 : 39–48.
339. Bustamante M.E., Varela G. Distribucion de las rickettsiasis en Mexico. *Revista del Instituto de salubridad y enfermedades tropicales*. 1947 ; 8: 3–14.
340. Cardeñosa N., Segura F., Raoult D. Serosurvey among Mediterranean spotted fever patients of a new spotted fever group rickettsial strain (Bar29). *Eur J Epidemiol.* 2003;18:351–356.
341. Caron J., Rolain J.M., Mura F., Guillot B., Raoult D., Bessis D. *Rickettsia sibirica* subsp. *mongolotimonae* infection and retinal vasculitis. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:683–4.
342. Cazorla C., Enea M., Lucht F., Raoult D. First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 135.
343. Ceder E.T., Dyer R.E., Rumreich A. and Badger L.E. Typhus fever in feces of infected fleas (*Xenopsylls cheopis*) and duration of infectivity of fleas. *Publ. Health. Repts.* 1931; 46: 3103–6.
344. Chen S.-M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 589–95.
345. Chmielewski T., Podsiadly E., Karbowski G., Tylewska-Wierzbanowska S. *Rickettsia* spp. In ticks, Poland. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (3): 486–8.
346. Ching W.-M., Dash G.A., Carl M., Dobson M.E. Structural analyses of the 120-kDA serotype protein antigens of typhus group rickettsiae. Comparison with other S-layer proteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990; 590: 334–51.

347. Chung M.N., Lee S.-H., Kim M.-J., Lee J.-H., Kim E.-S., Lee J.-S., Kim M.-K., Park M.-Y., Kang J.-S. Japanese spotted fever, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(7): 1122–4.
348. Clavero G., Perez F. Gallardo Estudio experimental de una cepa apatogenica y inmunisante de *Rickettsia prowazeki*, Cepa E. *Rev. De Sanidad y Hig.Pub.*, 1943; 17:1.
349. Conor A., Bruch A. Une fièvre eruptive observee en Tunisie. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filial.* 1910; 8: 492–6.
350. Cox H.R. Cultivation of rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever, typhus and Q fever groups in the embryonic tissues of developing chicks. *Science.* 1941; 94: 399–403.
351. Cowdry E.V. Studies on the aetiology of heartwater. I. Observation of a rickettsia, *Rickettsia ruminantium* (n.sp.) in the tissues of infected animals. *J. Exp. Med.* 1925; 42: 231–52.
352. Cragun 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; 146(6): 641–8.
353. Craigie J. Application and control of ethyl-ether-water effect to separation of rickettsiae from yolk sac suspension. *Canad. J. Res.* 1945; 23: 104–14.
354. Dasch G.A. and Bourgeois A.L. Antigens of the typhus group of rickettsiae: importance of the species-specific surface protein antigens in eliciting immunity. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases.* Academic Press. New York. 1981: 61–70.
355. Dasch G. A., Samms J. R., & Weiss E. Biochemical characteristics of typhus group rickettsiae with special attention to the *Rickettsia prowazekii* strains isolated from flying squirrels. *Infect. Immun.* 1978; 19: 676–685.
356. Dautel H., Dippel C., Oehme R., Hartelt K., Schettler E. Evidence for an increased geographical distribution of *Dermacentor reticulatus* in Germany and detection of *Rickettsia sp. RpA4*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006 ; 296(40): 149–56.
357. Davis G. E., and Cox H. R. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersonii*, reactions in animals, and filtration. *Public Health Rep.* 1938; 53: 2259–82.
358. Derrick E.H. Q-fever a new fever entity: clinical features, diagnosis, and laboratory investigation. *Med. J. Aust.* 1937; 11: 281–99.
359. Dobec M., Golubic D., Punda-Polic V., Kaeppeli F., Sievers M. *Rickettsia helvetica* in *Dermacentor reticulatus* ticks. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (1): 98–100.
360. Donatien A. and Lestoquard F. Existence en Algerie d'une Rickettsia du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1935; 28: 418–9.
361. Dove W.E. and Schelmire B. Tropical rat mites, *Liponyssus bacoti* Hirst, vector of endemic typhus. *J. Amer. Med. Assoc.* 1931; 97: 1506–10.
362. Dove W.E. and Schelmire B. Some observations on tropical rat mites and endemic typhus. *J. Parasitol.* 1932; 18 (2): 159–68.

363. Drancourt M., Beati L., Tarasevich I. V. and Raoult D. Astrakhanfever rickettsia is identical to Israel tick typhus rickettsia, a genotype of the *Rickettsia conorii* complex. *J. Infect. Dis.* 1992; 165: 1167–8.
364. Drancourt M., Raoult D. Characterization of mutations in the rpoB gene in naturally rifampin-resistant Rickettsia species. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1999; 43: 2400–3.
365. 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: 977–84.
366. Duma R.J., Sonenshine D.E., Bozeman F.M., Veazey J.M. Jr, Elisberg B.L., Chadwick D.P. Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels. *J.A.M.A.* 1981; 245: 2318–23.
367. Dumler J.S. and Walker D.H. Tick – borne ehrlichioses. *Lancet Inf. Dis.* 2001. April: 21–28.
368. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P., Dasch G.A., Palmer G.H., Ray S.C., Rikihisa Y., Rurangirwa F.R. Reorganization of genera in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and ‘HGE agent’ as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2001; 51: 2145–65.
369. Dupont T. H., Cornet J.P., Raoult D. Identification of rickettsiae from ticks collected in the Central African Republic using the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 1994; 50: 373–380.
370. Durden L.A., Musser G.G. The sucking lice: (Insecta: Anoplura) of the world: A taxonomic checklist with records of mammalian hosts and geographical distributions. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* 1994; 218: 1–90.
371. Dyer R. E., Rumreich A.S., Badger L. F. The typhus-rocky mountain spotted fever group in the United States. *J.A.M.A.* 1931; (9): 589–95.
372. Dyer R.E., Rumreich A. and Bader L.F. Typhus fever. A virus of the typhus type derived from fleas collected from wild rats. *Publ. Health. Rep.* 1931; 46: 334–8.
373. Dyer R.E., Ceder E.T., Badger L.E. and Rumreich A. The multiplication of the virus of endemic typhus in the rat flea *Xenopsylla cheopis*. *Publ. Health. Rep.* 1932; 47: 987–94.
374. Eckburg P.B., Lepp P.W., Relman D.A. Archaea and Their Potential Role in Human Disease. *Infection and Immunity.* 2003; 71(2): 591–6.
375. Eisemann C.S., Osterman J.V. Proteins of typhus and spotted fever group rickettsiae. *Infect. Immunol.* 1976; 14: 155–62.
376. El Dessouky A. Detection of spotted fever group rickettsiae in ticks from the North Sinai, Egypt. In *Rickettsiae and rickettsial diseases / J. Kazar, D. Raoult: Publishing House of the Slovak Academy of Science. Bratislava. 1991: 383–7.*

377. Emelyanov V.V. and Sinitsyn B.V. A groE-based phylogenetic analysis shows very close evolutionary relationship between mitochondria and Rickettsia. Russian Journal of Genetics. 1999; 35: 618–27.

378. Ereemeeva M.E. Proteinic and genomic identification of spotted fever group rickettsiae isolated in the former USSR. J. of Clinical Microbiol. 1993; 31: 2625–33.

379. Ereemeeva M.E., Roux V., Raoult D. Determination of the genome size and restriction pattern polymorphism of Rickettsia prowazekii and R.typhi by pulsed field gel electrophoresis. FEMS Microbiol. Letters. 1993; 112: 105–12.

380. Ereemeeva M.E., Yu X.J., Raoult D. Differentiation among the spotted fever group rickettsiae species by analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR-amplified DNA. J. Clin. Microbiol. 1994; 32: 803–10.

381. Ereemeeva M.E., Beati L., Makarova V.A., Fetisova N.F., Tarasevich I.V., Balayeva N.M., Raoult D. Astrakhan fever rickettsiae: antigenic and genotypic analysis of isolates obtained from human and Rhipicephalus pumilio ticks. Am. Trop. Med. Hyg. 1994; 51: 697–706.

382. Ereemeeva M., Bosserman E.A., Demma L.J., Zambrano L.M., Blau D.M., Dasch G. Isolation and identification of Rickettsia massiliae from Rhipicephalus sanguineus ticks collected in Arizona. Appl Environ Microbiol. 2006; 72: 5569–77.

383. Ereemeeva M.E., Oliveira A., Moriarity J., Robinson J.B., Tokarevich N.K., Antyukova L.P., Pyanyh V.A., Emeljanova O.N., Ignatjeva V.N., Buzinov R., Pyankova V and Dasch G.A. Detection and identification of bacterial agents in Ixodes persulcatus Schulze ticks from the north western region of Russia. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2007; 7: 426–36.

384. Fan M. Y., Walker D.H., Liu Q.H., Han L., Bai H.C., Zhang J.K., Lenz B., Hong C. Rickettsial and serologic evidence for prevalent spotted fever rickettsiosis in Inner Mongolia. Am. G. Trop. Med. Hyg. 1987; 31: 615–20.

385. Fan M.Y., Zhang J.Z., Chen M., Yu X.J. Spotted fever group rickettsioses in China. Rickettsial and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium. Marseille. 1999: 247–57.

386. Fernandez-Soto P., Encinas Grandes A., Perz-Sanchez R. Rickettsia aeschlmannii in Spain: molecular evidence in Hyalomma marginatum and five other tick species that feed on humans. Emerg. Infect. Dis. 2003; 9: 889–90.

387. Fleta-Asín B., Alonso-Castro L., Jado-García I., Anda-Fernández P. Detección de Rickettsia sibirica mongolotimonae en biopsia de piel de exantema mediante reacción en cadena de polimerasa: descripción de un caso. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29: 778–9.

388. Fiset P., Ormsbee R. The antibody response to antigens of C.burneti. Zbl.Bakt. 1 Abt., Orig. 1968; 206: 321.

389. Font-Creus B., Bella-Cueto F., Espejo-Arenas E., Vidal-Sanahuja R. et al. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. *Rev. Infect. Dis.* 1985; 7: 635–42.
390. Fournier P.E., Roux V., Raoult D. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA. *Int J Syst Bacteriol.* 1998; 48: 839–49.
391. Fournier P.E., Grunnenberger F., Jaulhac B., Gastinger G., Raoult D. Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, eastern France. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6: 389–92.
392. Fournier P.-E., Tissot-Dupont H., Gallais H., Raoult D. *Rickettsia mongolotimonae*: a rare pathogen in France. *Emerg Infect Dis.* 2000; 6: 290–2
393. Fournier P.-E., Fujita H., Takada N., Raoult D. Genetic identification of rickettsiae isolated from ticks in Japan. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(6): 2176–81.
394. Fournier P.-E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., Wu Y., Raoult D. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New *Rickettsia* Isolates and Description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp.nov. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (12): 5456–65.
395. Fournier P.E., Allobert C., Supputamongkol Y. An eruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 816–8.
396. Fournier P.-E., Gouriet F., Brouqui P., Lucht F., Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1435–44.
397. Fournier P.-E., Raoult D. Mediterranean Spotted Fever and other Tick-Borne Rickettsiosis. Tick-borne diseases of humans. Ed. By J.L. Goodman, D.T. Dennis, D.E. Sonenshine. ASM Press. Washington. D.C. 2005: 302–27.
398. Fournier P.-E. Proposal to create subspecies of *Rickettsia sibirica* and emended description of *Rickettsia sibirica*. *Annals of NY Acad. Sci.* 2006; 1078: 597–606.
399. Fournier P.-E., Takada N., Fujita H., Raoult D. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006; 56 (7): 1673–5.
400. Fournier P.-E., Raoult D. Current knowledge on phylogeny and taxonomy of *Rickettsia* spp. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1166: 1–11.
401. Fox J., Everitt M., Robinson T., and Conwell D. Immunization of man against epidemic typhus by infection with avirulent *Rickettsia prowazeki* (strain E). Observations as to postvaccination reactions, the relation of serologic response to size and route of injecting dose and the resistance to challenge with virulent typhus strain. *Am.J.Hyg.* 1954; 59: 74–88.
402. Fuerst P.A., Poetter K.P., & Periman P.S. Molecular genetics of populations of intracellular bacteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 590: 430–8.

403. Fujisawa T., Kadosaka T., Fujita H., Ando S., Takano A., Ogasawara Y., Kawabata H. and Seishima M. *Rickettsia africae* Infection in a Japanese Traveller with Many Tick Bites. *Acta Derm. Venerol.* 2012; 92 (4): 443–4.
404. Fujita H., Watanabe Y., Ishikura M. & Takada N. List of all isolates of spotted fever group *Rickettsiae* from ticks in Japan 1993-1998. *Ann. Rep. Ohara Hosp.* 1999; 42: 45–50.
405. Fujita H., Fournier P.-E., Takada N., Saito T., Raoult D. *Rickettsia asiatica* sp. nov., isolated in Japan. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006; 56 (10):2365–8.
406. Fuller H., Murrey E., Snyder J. Studies of human body lice (*Pediculus humanus corporis*). *Publ.Hlth.Rep. (Wash.)*. 1949; 64: 1287–92.
407. Fuxelius H.-H., Darby A., Min C.-K., Cho N.-H., Andersson S.G.E.: The genomic and metabolic diversity of *Rickettsia*. *Res. Microbiol.* 2007; 158:745–53.
408. 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; 82(4): 691–2.
409. Garrity G.M., Bell J.A., Lilburn T.G. Taxonomic Outline of the Prokaryotes. *Bergeys Manual of Systematic Bacteriology*. Second Edition, Release 5.0. 2004: 1–401.
410. Germanakis A., Chochlakis D., Angelakis E., Tselentis Y., Psaroulaki A. *Rickettsia aeschlimannii* infection in a man, Greece. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (7): 1176–7.
411. Gillespie J.J., Beier M.S., Sayeedur R. M., Ammerman N.C., Shal-lom J.M., Purkayastha A., Sobral B.S., Azad A.: Plasmids and rickettsial evolution: Insight from *Rickettsia felis*. *PLoS One.* 2007; 2 (3): e266.
412. Gilmore R.D. Hackstadt DNA polymorphism in the conserved 190 kDa antigen gene repeat region among the spotted fever group rickettsiae. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1991; 1097: 77–80.
413. Gimenez D.F. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures. *Stain Technol.* 1964; 39: 135–40.
414. Goldberg M. Actin-Based Motility of Intracellular Microbial Pathogens. *Microbiol. & Molecular Biology Reviews.* 2001; 65 (4): 31.
415. Goldwasser R.A., Steiman Y., Klingberg W., Swartz T. A., and Klingberg M. A. The isolation of strains of rickettsiae of the spotted fever group in Israel and their differentiation from other members of the group by immunofluorescence method. *Scand. J. Infect. Dis.* 1974; 6: 53–62.
416. Gordon W.S., Brownlee A. and Wilson D.R. Studies in louping ill, tick-borne fever and scrapie. *Proc. 3rd Int. Congr. Microbiol. NY.* 1940: 362–3.
417. Graumann C.C., Mc Donald G.A. The reactivation phenomenon of *Rickettsia rickettsii* involves the expression of virulence factor proteins. 11-th Sesqui – Annual Meeting, American Society for Rickettsiology and Rickettsial Diseases. Abstracts. St. Simons Island. Georgia. USA. 1994: 355.

418. Graves S.R., Dwyer B.W., McColl D., McDade J.E. Flinders Island spotted fever: a newly recognised endemic focus of tick typhus in Bass Strait, part 2: serological investigations. *Med J Aust* 1991;154:99–104
419. Graves S.R., Stewart L., Stenos J., Stewart R.S., Schmidt E., Hudson S. Spotted fever group rickettsial infection in southeastern Australia: isolation of rickettsiae. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 1993; 16: 223–33.
420. Graves S., Stenos J. *Rickettsia honei*: a spotted fever group Rickettsia on three continents. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;990:62–6.
421. Graves S.R., Unsworth N.B., Stenos J. Rickettsioses in Australia. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 74–9.
422. Harpending H.C., Sherry S.T., Rogers A.R., Stoneking M. The genetic structure of ancient human populations. *Curr.Anthropol.* 1993; 34: 483–96.
423. Hattwick M.A., O'Brien R.J., Hanson B.F. Rocky Mountain spotted fever: epidemiology of an increasing problem. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 732.
424. Hass G. M., Pinkerton H. Spotted fever: II. An experimental study of fievreboutonneuse. *J Exp Med.* 1936. September. 30; 64(4): 601–23.
425. Hayes S.F., Burgdorfer W. Reactivation of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor andersoni* ticks: an ultrastructural analysis. *Inf. Immunity.* 1982; 37: 779–85.
426. Hecker H., Aeschlimann A., Burckhardt M.J. Contribution á la connaissance des symbiotes chez *Ornithodoros moubata* (Ixodoidea). Etude au microscope électronique. *Acta trop.* 1968; 25 (3) 256–62.
427. Hechemy K.E., Fox J.A., Groschel D.H., Hayden F.G., Wenzel R.P. Immunoblot studies to analyze antibody to the *Rickettsia typhi* group antigen in sera from patients with acute febrile cerebrovasculitis. *J.Clin.Microbiol.* 1991. Nov; 29(11):2559–65.
428. Hone F. A series of cases closely resembling typhus fever. *Med.J.Aust.* 1922; 1: 1–13.
429. Hoogstraal H. Ticks in relation to human diseases caused by rickettsia species. *Annual Review of Entomology.* 1967; 12: 377–420.
430. Huebner R.J., Jellison W.L. and Pomerantz C. Rickettsiapox – a newly recognized rickettsial disease. IV. Isolation of rickettsia apparently identical with the causative agent of rickettsialpox from *Allodermanyssus sanguineus*, a rodent mite. *Publ. Health. Rep.* 1946; 61: 1677–82.
431. Ibarra V., Portillo A., Santibanez S., Blanco J.R., Perez-Martinez L., and Marquez J. DEBONEL/TIBOLA: is *Rickettsia slovaca* the only etiological agent? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1063:346–8.
432. Ibarra V., Oteo J.A., Portillo A., Santibanez S., Blanco J.R., Metola L., Eiros J.M., Pérez-Martínez L., Sanz M. *Rickettsia slovaca* infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 206–14.
433. Ibarra V., Portillo A., Palomar A.M., Sanz M.M., Metola L., Blanco J.R. Septic shock in a patient infected with *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:283–5.

434. Ingman M., Ratssman H., Paabo S., Gyllesten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature*. 2000; 408: 708–13.
435. Inokuma H., Brouqui P., Drancourt M., Raoult D. Citrate Synthase Gene Sequence: a New Tool for Phylogenetic Analysis and Identification of Ehrlichia. *J Clin Microb*. 2001; 39 (9): 3031–9.
436. Inokuma H., Ohno K., Onishi T., Raoult D., Brouqui P. Detection of ehrlichial infection by PCR in dogs from Yamaguchi and Okinawa Prefectures, Japan. *J.Vet.Med.Sci*. 2001; 63 (7): 815–7.
437. Jado I., Oteo J.A., Aldámiz M., Gil H., Escudero R., Ibarra V., Portu J., Portillo A., Lezaun M. J., García-Amil C., Rodríguez-Moreno I., Anda P. *Rickettsia monacensis* and human disease, Spain. *Emerg. Infect. Dis*. 2007; 13(9) 1405–7.
438. Jia N., Zheng Y.C., Yiang J.F., Ma L., Cao W.C. Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. *N.Engl.J.Med*. 2013; 369: 1178–80.
439. Jia N., Zheng Y.-C., Ma L., Huo Q.-B., Ni X.-B., Jiang B.-G., Chu Y.-L., Jiang R.-R., Jiang J.-F., Cao W.-C. Human infections with *Rickettsia raultii*, China. *Emer. Inf. Dis*. 2014; 20 (5): 866–8.
440. Jiang J., Sangkasuwan V., Lerdtusnee K., Sukwit S., Chuenchitra T., Rozmajzl P.G., Eamsila C., Jones J. W. and Richards A. L. Human infection with *Rickettsia honei*, Thailand. *Emerg. Infect. Dis*. 2005; 11(9): 1473–5.
441. Joblet C., Roux V., Drancourt M., Gouvernet J., Raoult D. Identification of Bartonella (Rochalimaea) species among fastidious gram-negative bacteria on the basis of the partial sequence of the citrate-synthase gene. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(7): 1879–83.
442. Kass E.M., Szaniawski W.K., Levy H., Leach J., Srinivasan K., Rives C. Rickettsial pox in a New York City hospital, 1980 to 1989. *N. Engl. J. Med*. 1994; 331: 1612–17.
443. Kelly P.J., Matthewman L., Beati L., Raoult D., Mason A., Dreary M. African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. *The Lancet*. 1992; 340: 982–3.
444. Kelly P.J., Matthewman L., Beati L., Raoult D., Mason A., Dreary M. A new pathogenic spotted fever group rickettsia from Africa. *J. Trop. Med. Hyg*. 1994; 97: 129–37.
445. Kelly P.J., Beati L., Mason P.R., Matthewman L.A., Roux V., Raoult D. *Rickettsia africana* sp. nov., the etiological agent of African tick bite fever. *Int. J. Syst. Bacteriol*. 1996; 46: 611–4.
446. Kim J.H., Min J.S., Kang J.S., Kim J.H., Min J.S., Kang J.S. Comparison of the humoral and cellular immune responses between body and head lice. Comparison of the humoral and cellular immune responses between body and head lice following bacterial challenge. *Insect.Biochem.Mol.Biol*. 2011; 41: 332–9.
447. Kirkland K.B., Marcom D.J., Sexton J.S., Dumler D.H. Rocky Mountain spotted fever complicated by gangrene: report of six cases and review. *Clin. Infect. Dis*. 1993; 16: 629–34.

448. Kitaoka M., Shisido A. Surviving of rickettsia in feces from lice infected with epidemic and murine typhus. *Trop.Dis.Bull.* 1951; 48: 11.
449. Kittler R., Kayser M., Stoneking M. Molecular evolution of *Pediculus humanus* and the origin of clothing. *Curr.Biol.* 2003; 11: 25–38.
450. Kollars T.M., Tippayachai B., Bodhidatta D. Short report: Thai tick typhus, *Rickettsia honei*, and a unique Rickettsia detected in *Ixodes granulatus* (Ixodidae: Acari) from Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65:535–7.
451. Komitova R., Lakos A., Aleksandrov A., Christova I., Murdjeva M. A case of tick-transmitted lymphadenopathy in Bulgaria associated with *Rickettsia slovaca*. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 35: 213.
452. Koss T., Carter E.L., Grossman M.E., Silvers D.N., Rabinowitz A.D., Singleton J. Jr, Zaki S.R., Paddock C.D. Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1545.
453. Krings M., Stone A., Schmitz R.W., Krainitzki H, Pääbo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell.* 1997; 90: 19–30.
454. Krusell A., Comer J.A., Sexton D.J. Rickettsialpox in North Carolina: a case report. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 727–8.
455. Lackman D.B., Parker R.R., Gerloff R.K. Serological characteristics of a pathogenic rickettsia occurring in *Amblyomma maculatum*. *Public Health Rep.* 1949; 64: 1342–9.
456. Lackman D.B., Pickens E.G. Antigenic types in the Rocky Mountain spotted fever group of rickettsiae. *Bacteriol. Proc.* 1953; 3: 51.
457. Lackman D.B., Bell E., Stoenner H., Pickens E. The Rocky Mountain spotted fever group of rickettsias. *Hlth. Labor. Sci.* 1965; 2: 135.
458. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy – a new rickettsial disease. *Lancet.* 1997; 350: 1006.
459. Lakos A., Raoult D. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a *Rickettsia slovaca* infection. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium.* Marsielle. 1999: 258–61.
460. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:648–654.
461. Lapage S.P., Sneath P.H.A., Lessel E.F., Skerman V.B.D., Seeliger H.P.R. and Clark W.A. International Code of Nomenclature of Bacteria (1990 Revision). American Society for Microbiology. Washington: D.C. 1992.
462. La Rocha-Lima H. Zur Antilogie des Fleckfiebers. *Berlin. Klin. Wsch.* 1916; 53: 567.
463. Leakey M.G., Ungar P.S., Walker A. A new genus of large primate from the late Oligocene of Lothidok. Turkana district, Kenya. *J.Hum.Evol.* 1995; 28: 519–31.

464. Leo N.P., Campbell N.J.H., Yang X., Mumcuoglu K., Barker S.C. Evidence from mitochondrial DNA that head and body lice of humans (Phthiraptera: Pediculidae) are conspecific. *J.Med.Entomol.* 2002; 39: 662–6.

465. Li H., Lenz B., Walker D.H. Protective monoclonal antibodies recognize head-labile epitopes on surface proteins of spotted fever group rickettsiae. *Infect. Immun.* 1988; 56: 2587–93.

466. Liu T.V. Isolation of typhus rickettsiae from rat mites. *L.bacotii* Pieping. *Amer. J. Hyg.* 1947; 45 (1): 52–66.

467. Loftis A.D., Reeves W.K., Szumlas D.E., Abbassy M.M., Helmy I.M., Moriarity J.R. Rickettsial agents in Egyptian ticks collected from domestic animals. *Exp Appl Acarol.* 2006; 40:67–81.

468. Lou D., Wu Y. M., Wang B., Lui G.D., Li J.Z., Wang W., Han Y.F. A new member of the spotted fever group of rickettsiae – *Rickettsia heilongjiangii*. *Chin.J. Microbiol. Immunol.* 1985; 5: 250–3.

469. Macaluso K.R., Azad A.F. Rocky Mountain Spotted Fever and other Spotted Fever Group Rickettsioses. Tick-borne diseases of humans. Ed. by J.L. Goodman, D.T.Dennis, D.E.Sonenshine. ASM Press. Washington. 2005: 292–301.

470. McKiel J.A., Bell E.J., Lackman D.B. *Rickettsia canada*: a new member of the typhus group of rickettsiae isolated from *Haemaphysalis leporispolustris* ticks in Canada. *Can.J.Microbiol.* 1967; 13: 503–10.

471. Maeda K., Markowitz N., Hawley R.C., Ristic M., Cox D., McDade J.E. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N.Engl.J.Med.* 1987; 316: 853–6.

472. Mahara F. Three Weil-Felix reaction (OX2) positive cases with skin eruptions and high fever. *Journal of Anan Medical Association.* 1984; 68:4–7.

473. Mahara F. Clinical pictures of the spotted fever group rickettsiosis. *J Jpn Assoc Clin Virol.* 1985; 13:447–52.

474. Mahara F. Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature. *Emerg. Inf. Dis.* 1997; 3(2): 105–10.

475. Mahajan S.K. Rickettsial diseases. *J. Ass. Physicians India.* 2012; 60: 37–44.

476. Maiden M.C.J., Bygraves J.A., Feil E., Morelli G., Russell J.E., Urwin R., Zhang Q., Zhou J., Zurth K., Caugant D.A., Feavers I.M., Achtman M., Spratt B.G. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 3140–5.

477. Mansueto S., Tringali G., Walker D.H. Widespread, simultaneous increase in the incidence of spotted fever group rickettsioses. *J. Infect. Dis.* 1986; 54(3): 539–40.

478. Marchette N. The tick-borne rickettsiae of the spotted fever or tick typhus group. Ecological relationships and evolution of the rickettsiae. Boca Raton, Fla: CRC Press. 1982; 1: 75–112.

479. Marquez F.J., Rojas A., Ibarra V., Cantero A., Rojas J., Oteo J.A. Prevalence data of *Rickettsia slovaca* and other SFG rickettsiae species in *Dermacentor marginatus* in the southeastern Iberian peninsula. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1078: 328–30.
480. Marquez F.J. Spotted fever group *Rickettsia* in ticks from southeastern Spain natural parks. Exp Appl Acarol. 2008; 45:185–94.
481. Matsumoto K., Parola P., Brouqui P., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma* ticks from Corsica. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2004; 23: 732–4.
482. Mayeaux E.J., Usatine R. Cutaneous vasculitis. Usatine R., Smith M.A., Mayeaux E.J., Chumley H., Tysinger J. The Color Atlas of Family Medicine. New York: McGraw-Hill; 2009:1–765.
483. Maxcy K. An epidemiological study of endemic typhus (Brill's disease) in the Southeastern United States with special reference to its mode of transmission. Publ.Hlth.Rep. (Wash.).1926; 41: 2967–95.
484. Maxcy K.F. Typhus fever in the United States. Publ.Hlth.Rep. (Wash.).1929; 44: 1735–42.
485. Maxey E. E. Some observations of the so-called spotted fever of Idaho. Med. Sentinel. 1899; 10: 433–8.
486. McDade J.E. Flying squirrels and their ectoparasites: disseminators of epidemic typhus. Parasitol. Today. 1987; 3: 85–7.
487. Mc Dade J.E., Black C.M., Roumillat L.F., Redus M.A., Spruill C.L. Addition of monoclonal antibodies specific for *Rickettsia akari* to the rickettsial diagnostic panel. J. Clin Microbiol. 1988; 26: 2221–3.
488. Mediannikov O.Y., Sidelnikov Y., Ivanov L., Mokretsova E., Fournier P.-E., Tarasevich I., and Raoult D. Acute tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. Emerg Infect Dis. 2004; 10 (5): 810–7.
489. 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. Intern.J.Syst. Evol.Microbiol. 2008; 58: 1635–9.
490. Medina-Sanchez A., Bouyer D.H., Cantara-Rodriguez V., Mafra C., Zavala-Castro J., Whitworth T., Popov V.L., Fernandez-Salas I., Walker D.H. Detection of typhus group *Rickettsia* in *Amblyomma* ticks in the state of Nuevo Leon, Mexico. Ann.NY Acad.Sci. 2005; 1063: 327–32.
491. Medvedev S.G. Fauna and host-parasite relations of fleas (*Siphonaptera*) in the Palaearctic. Entomol. Rev.1998; 78 (3): 292–308.
492. Misao T. and Kobayashi Y. Studies on infectious mononucleosis (glandular fever).1. Isolation of etiologic agent from blood, bone marrow and lymph node of a patient with infectious mononucleosis by using mice. Kyushu J.Med.Sci. 1955; 6:145–52.
493. Mooser H. Reaction of guinea pigs to Mexican typhus (Tabardillo): Preliminary note on bacteriological observations. J.A.M.A. 1928; 91: 19–20.

494. Mooser H., Castaneda M.R., Zinsser H. The transmission of the virus of Mexican typhus from rats to rat by *Polyplaxspinulosus*. *J.Exp.Med.* 1931; 54: 567–75.
495. Mooser H. and Castaneda M.R. The multiplication of the virus of Mexican typhus fever in fleas. *J. Exptl. Med.* 1932; 55 (2): 307–23.
496. Moulder Y.W. Order Rickettsiales. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Baltimore.1974: 882.
497. Mumcuoglu K.Y., Keysary A., Gilead L. Mediterranean spotted fever in Israel: a tick-borne disease. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4:44–9.
498. Myers W.F., Wisseman C.L. The taxonomic relationship of *Rickettsia canadato* the typhus and spotted fever group of the genus *Rickettsia*. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases*. Academic Press. New York. 1981: 313–325.
499. Myers T., Lalani T., Dent M., Jiang J., Daly P.L., Maguire J.D., Richards A.L. Detecting *Rickettsia parkeri* infection from eschar swab specimens. *Emerg Infect Dis.* 2013;19 :778–80.
500. Nava S., Elshenawy Y., Eremeeva M. *Rickettsia parkeri* in Argentina. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(12): 1894–7.
501. Nicolle Ch., Comte C., Conseil E. Transmission experimentale du typhus exanthematique par le corps.C.R. Acad. Sci.1909; 149: 486–489.
502. Niebylsky M.L. Characterization of the East Side agent, a spotted fever group *Rickettsia* infecting wood ticks, *Dermacentor andersoni*, in Western Montana. *Rickettsial and Rickettsial Diseases: Proc. 5-th Intern. Symp. – Bratislava.* 1996: 227–32.
503. Niebylski M.L., Shrumph M.E., Burgdorfer W., Ficher E.R., Gage K.L., Schwan T.G.*Rickettsia peacockii* sp. nov., a new species infecting wood ticks, *Dermacentor andersonii*, in Western Montana. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1997; 47: 446–52.
504. Nijhof A.M., Bodaan C., Postigo M., Nieuwenhuijs H., Opsteegh M., Franssen L.Ticks and associated pathogens collected from domestic animals in the Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7:585–95.
505. Nilsson K., Lindquist O., Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet.* 1999; 354: 1169–73.
506. Nilsson K., Pålson C., Lukinius A., Eriksson L., Nilsson L., Lindquist O.Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 1128–38.
507. Nilsson K., Liu A., Pahlson C., Lindquist O. Demonstration of intracellular microorganisms (*Rickettsia* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Bartonella* spp.) in pathological human aortic valves by PCR. *J Infect.* 2005; 50:46–52.
508. Nilsson K., Elfving K., Pahlson C. *Rickettsia helvetica* in patient with meningitis, Sweden, 2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(3): 490–2.
509. Nomura T., Fujimoto T., Ebisutani C., Horiguchi H., Ando S. The first fatal case of Japanese spotted fever confirmed by serological and microbiological tests in Awaji Island, Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2007; 60: 241–3.

510. Okada T., Tange Y., Kobayashi Y. Causative agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan. *Infection and Immunity*. 1990; 58: 887–92.
511. Olmer D. Sur une infection épidémique, avec exanthème de nature indéterminée. *Mars. Med.* 1925 ; 22:1291–3.
512. Olmer D., Olmer J. Repartition géographique actuelle de la fièvre. *Marseille Medical*. 1957 ; 94 : 525–36.
513. Olsen G.J., Natusda G.H., Hagstrom R. and Overbeek R. Fast DNAm1: a tool for construction of phylogenetic trees of DNA sequences using maximum likelihood. *Comput. Appl. Biosci.* 1994; 108: 41–8.
514. Ormsbee R.A. Rickettsiae as organisms. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases*. Bratislava. 1985: 15–37.
515. Oteo J.A., Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks & Tick Borne Dis.* 2012; 3 (5-6): 271–278.
516. Oteo J.A., Portillo A., Santibáñez S., Pérez-Martínez L., Blanco J.R., Jiménez S. Prevalence of spotted fever group *Rickettsia* species detected in ticks in La Rioja, Spain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 320–3.
517. Otto R., Wohlrab R. Fleckfiebergruppe : G. Fischer. 1939: 1 - 70.
518. Ozturk M.K., Gunes T., Kose M., Coker C., Radulovic S. Rickettsialpox in Turkey. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (11): 1498–9.
519. Pace N.R. A molecular view of microbial diversity and the biosphere. *Science*. 1997; 276:734–40.
520. 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. Environ. Microbiol.* 2011; 77: 5207–11.
521. Pacheco R.C., Venzal J.M., Richtzenhain L.J., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Uruguay. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 1804–5.
522. Paddock C.D., Koss T., Eremeeva M.E., Dasch G.A., Zaki S.R., and Sumner J.W. Isolation of *Rickettsia akari* from eschars of patients with rickettsialpox. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75 (4): 732–8.
523. Paddock C.D., Sumner J.W., Comer J.A., Zaki S.R., Goldsmith C.S., Goddard J. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(6): 812–3.
524. Paddock C.D., Finley R.W., Wright C.S., Robinson H.N., Schrodt B.J., Lane C.C., Ekenna O., Blass M.A., Tamminga C.L., Ohl C.A., McLellan S.L., Goddard J., Holman R.C., Openshaw J.J., Sumner J.W., Zaki S.R., Eremeeva M.E. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(9):1188–96.
525. Page R.D.M. *Tanglet trees: Phylogeny, cospeciation and coevolution*. Chicago: University of Chicago Press. 2003: 1-378.
526. Pang K.H. Isolation of typhus *Rickettsia* from rat mites during epidemic in an Orphanage. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1941; 48 (1): 266–7.

527. Parker R., Spenser R. Rocky Mountain spotted fever. A study of the relationship between the presence of rickettsia-like organisms of tick smears and tje infectiveness of the same ticks. Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 1926; 41: 461–6.
528. Parker R.A pathogenic rickettsia from Gulf Coast tick, *Amblyomma maculatum*. Proc. Third Int. Congress Microbiol. New York. 1940: 390–1.
529. Parola P., Beati L., Cambon M., Raoult D. First isolation of *Rickettsia helvetica* from *Ixodes ricinus* ticks in France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17:95–100.
530. Parola P., Inokuma H., CamicasJ.-L., Brouqui P. and RaoultD. Detection and identification of spotted fever group *Rickettsiae* and *Ehrlichiae* in African ticks. Emerg. Infect. Dis. 2001; 7: 1014–7.
531. Parola P., Miller R.S., McDaniel P., Telford S.R.III, Rolain J.M., Wongsrichanalai C. Emerging rickettsioses of the Thai-Myanmar border. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 592–5.
532. Parola P., Paddock C.D. and Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18 (4): 719–56.
533. Parola P. Rickettsioses in Sub-Saharan Africa. Ann N.Y. Acad Sci. 2006; 1078: 42–7.
534. Parola P., Socolovschi C., Jeanjean L., Bitam I., Fournier P.-E., Sot-to A., Labauge P., Raoult D. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2: e338.
535. 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; 15(7): 1105–8.
536. Pedersen C.E., Walters V. D. Comparative electrophoresis of spotted fever group rickettsial proteins. Life Sci. 1978; 22: 58.3–7.
537. Péter O.V., Williams J.C., Burgdorfer W. *Rickettsia helvetica*, a new spotted fever group rickettsiae: immunochemical analysis of the antigens of 5 spotted fever group rickettsiae. Rickettsiae and Rickettsial diseases. Bratislava. 1985: 99–108.
538. Philip C.B., Hughes L.E. The tropical rat mite, *Lyponyssus bacoti*, as an experimental vector of rickettsial pox. Amer. J. Trop. Med. 1948; 28 (5): 697–705.
539. Philip C.B. Arthropod vectors in relation to the reservoir mechanism of microbial agents of animal diseases. Acta trop. 1961; 18: 256–62.
540. Philip C.B., Hoogstraal H., Reiss-Gutfreund R., Clifford C.M. Evidence of rickettsial disease agents in ticks from Ethiopian cattle. Bull. World Hlth Org. 1966; 35: 127–31.
541. Philip R.N., Casper E.A., Burgdorfer W., Gerloff R.K., Hughes L.E., Bell E.J. Serologic typing of the Rickettsiae of spotted fever group by microimmunofluorescence. J. Immunol. 1978; 121: 1961–8.

542. Philip R.N., Casper E.A. Serotypes of spotted fever group rickettsiae from *Dermacentor andersoni* ticks in Western Montana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1981; 30: 230–8.
543. Philip R.N., Casper E.A., Anacker R.L., Cory J., Hayes S.F., Burgdorfer W. and Yunker C.E. *Rickettsia bellii* sp. nov.: a tick-borne rickettsia, widely distributed in the United States, that is distinct from the spotted fever and typhus biogroups. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1983; 33 (1): 94–106.
544. Pickens E.G., Bell E. J., Lackman D. B., and Burgdorfer W. Use of mouse serum in identification and serologic classifications of *Rickettsia akari* and *Rickettsia australis*. *J. Immunol.* 1965; 94: 883–9.
545. Pinkerton H. The pathogenic rickettsiae with particular reference to their nature, biologic properties, and classification. *Bacteriol.Rev.* 1942 Mar; 6(1); 37–78.
546. Planck A., Eklund A., Grunewald J., Vene S. No serological evidence of *Rickettsia helvetica* infection in Scandinavian sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 2004; 24:811–3.
547. Plotz H., Reagan R.L., Wertman K. Differentiation between fevre boutonneuse and Rocky Mountain spotted fever by means of complement fixation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1944; 55: 173–6.
548. Policastro P.F., Hackstadt T. Differential activity of *Rickettsia rickettsii* ompA and ompB promoter regions in a heterologous reporter gene system. *Microbiology (Reading, Engl.)* 1994; 140 (11): 2941–9.
549. Portillo A., García-García C., Sanz M.M., Santibáñez S., Venzal J. M., Oteo J. A. A Confirmed Case of *Rickettsia parkeri* Infection in a Traveler from Uruguay. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 89(6): 1203–5.
550. Pretorius A.M., Birtles R.J. *Rickettsia aeschlimannii*: a new pathogenic spotted fever group rickettsia, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 874.
551. Pretorius A.M., Birtles R.J. *Rickettsia mongolotimonae* infection in South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10:125–6.
552. Price W.H. A quantitative analysis of the factors involved in the variations in virulence of rickettsiae. *Science.* 1953; 118: 49–54.
553. Psaroulaki A., Germanakis A., Gikas A., Scoulica E., Tselentis Y. Simultaneous detection of “*Rickettsia mongolotimonae*” in a patient and in a tick in Greece. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:3558–9.
554. Punda- Polic V., Petrovec M., Trilar T., Duh D., Bradaric N., Klismanic Z. Detection and identification of spotted fever group rickettsiae in ticks collected in southern Croatia. *Exp. Appl. Acarol.* 2002; 28: 169–76.
555. Radulovic S., Speed R., Feng H. M., Taylor C., and Walker D. H. EIA with species-specific monoclonal antibodies: a novel seroepidemiologic tool for determination of the etiologic agent of spotted fever rickettsiosis. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 1292–5.

556. Radulovic S., Higgins J.A., Jaworski D.C., Dasch G.A., Azad A.F. Isolation, cultivation, and partial characterization of the ELB agent associated with cat fleas. *Infect. Immunol.* 1995; 63: 4826–9.
557. Radulovic S., Feng H.M., Morovic M., Djelalija B., Popov V., Crocquet-Valdes P. Isolation of *Rickettsia akari* from a patient in a region where Mediterranean spotted fever is endemic. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 216–20.
558. Ralph D., Pretzman C., Daugherty N., Poetter K. Genetic relationships among the members of the family rickettsiaceae as shown by DNA restrictions fragment polymorphism analysis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990; 590: 541–52.
559. Raoult D., Roussellier P., Vestris G., Tamalet J. In vitro Antibiotic susceptibility of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii*: Plaque Assay and Microflaque Colorimetric Assay. *The Journal of inf. diseases.* 1987; 155(5): 1059–62.
560. Raoult D., Brouqui P., Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. *Lancet.* 1996; 348:412.
561. Raoult D., Berbis P., Roux V., Xu W., Maurin M.A new tick-borne disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet.* 1997; 350: 112–3.
562. Raoult D., Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(4): 694–7.
563. Raoult D., La Scola B., Enea M., Fournier P.-E., Roux V., Fenollar F., Galvao M.A.M., de Lamballerie X. Isolation and characterization of a flea-associated rickettsia pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7:73–81.
564. Raoult D., Fournier P.-E., Abboud P. and Caron F. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 748–9.
565. Raoult D., Lakos A., Fenollar F., Beytout J., Brouqui P., Fournier P.-E. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34:1331–6.
566. Raoult D., Woodward T., Dumler J. The history of epidemic typhus. *Infect. Dis. Clin. Noth. Am.* 2004; 18: 127–40.
567. Raoult D., Fournier P.E., Eremeeva M., Graves S., Kelly P.J., Oteo J.A. Naming of Rickettsiae and rickettsial diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 1-12.
568. Raoult D., Paddock C.D. *Rickettsia parkeri* infection and other spotted fevers in the United States. *N Engl J Med.* 2005; 353:626–7.
569. Raoult D., Reed D., Dittmar K., Kirchman J.J., Rolain J.M., Guillen S., Ligtt J.E. Molecular identification of lice from pre-Columbian Mummies. *I. Infect. Dis.* 2008; 197: 535–43.
570. Ramos J. M., Jado I., Padilla S., Masiá M., Anda P., Gutiérrez F. Human Infection with *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, Spain, 2007–2011. *Journal of Emerging Infectious Diseases.* 2013; 19 (2): 267–9.

571. Reed D.L., Smith V.S., Hammond S.L., Rogers A.R., Clayton D.H. Genetic analysis of lice supports direct contact between modern and archaic humans. *PLoS Biol.* 2004, 2(11): e304.
572. Reed D. L., Light J. E., Allen J. M. and Kirchman J. J. Pair of lice lost or parasites regained: the evolutionary history of anthropoid primate lice. *BMC Biology.* 2007; 5:7.
573. Regnery R.L., Spruill C.L., Plikaytis B.D. Genotypic identification of rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. *J. Bacteriol.* 1991; 173: 1576–89.
574. Řeháček J. Haemocyto-test, an easy, quick and reliable method for the detection of rickettsiae in ticks. *Acta virol.* 1971; 15: 237–40.
575. Řeháček J., Pospisil V., Ciampor F. First record of bacillary rickettsia-like organisms in European ticks *Dermacentor marginatus* (Sulzer). *Folia Parasitol.* 1976; 23: 301–7.
576. Řeháček J., Úrvölgyi J., Kováčova E. Massive occurrence of rickettsiae of the spotted fever group in fowl *tampan*, *Argas persicus*, in the Armenian S.S.R. *Acta virol.* 1977; 21: 431–8.
577. Řeháček J., Liebisch A., Urvölgyi J., Kováčová E. Rickettsiae of the spotted fever isolated from *D. marginatus* ticks in South Germany. *Zbl. Bacteriol. Parasitenk. Infektionk. runkh. und Hyg.* 1977; 2: 275–81.
578. Řeháček J. Rickettsiae of the spotted fever group in Hungary. *Folia Parasitol.* 1979; 26: 367–71.
579. Řeháček J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. *Prirod. Práce ústanu CSAV v Brne.* 1984; 18:1–50.
580. Řeháček J., Tarasevich I.V. Acari-borne rickettsiae in Eurasia. Veda publishing house of the Slovak Academy of Science. Bratislava. 1988:1–344.
581. Řeháček J. Spotted fever group rickettsial infections. Rickettsial and Rickettsial Diseases: proceeding of the V-th International Symposium. Bratislava. 1996: 179–194.
582. Ricketts H. T. 1906. The transmission of Rocky Mountain spotted fever by the bite of the wood tick (*Dermacentor occidentalis*). *JAMA.* 1906; 47: 458.
583. Ricketts H. A microorganism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain spotted fever. A preliminary report. *JAMA.* 1909; 52: 379.
584. Ricketts H. T. Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations. *Med. Rec.* 1909; 76: 843-55.
585. Rieg S., Schmoldt S., Theilacker C., de With K., Wölfel S., Kern W.V. and Dobler G. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) acquired in Southwestern Germany. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11:167.
586. Rikihisa Y. The tribe *Ehrlichieae* and ehrlichial diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991; 4: 286–308.

587. Ristic M. and Hussoll D. Tribe 11. *Ehrlichiae*. N.R.Krieg and J.G.Holt (eds.), Bergey's manual of systematic bacteriology: The Williams and Wilkins Co., Baltimore, MD. 1984; 1: 704–11.
588. Robertson R.G., Wisseman C.L., Traub R. Tick-borne rickettsiae of the spotted fever group in West Pakistan. I. Isolation of strains from ticks in different habitats. *Amer. J. Epidemiol.* 1970; 92(6): 382–94.
589. Robertson R.G., Wisseman C.L. Tick-borne rickettsiae of the spotted fever group in West Pakistan. II. Serological classification of isolates from West Pakistan and Thailand: evidence for two new species. *Amer. J. Epidemiol.* 1973; 97: 55–64.
590. Rolain J.M., Maurin M., Vestris G., Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob. Agent Chemother.* 1998; 42: 1537–41.
591. Romer Y., Seijo A.C., Crudo F., Nicholson W.L., Varela-Stokes A., Lash R.R., Paddock C.D. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1169–73.
592. Roux V., Raoult D. Genotypic identification and phylogenetic analysis of the spotted fever group rickettsiae by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Bacteriol.* 1993; 175: 4895–904.
593. Roux V., Raoult D. Phylogenetic analysis of the genus *Rickettsia* by 16S rDNA sequencing. *Res. Microbiol.* 1995; 146: 385–96.
594. Roux V., Rydkina E., Ereemeeva M., Raoult D. Citrate synthase gene comparison, a new tool for phylogenetic analysis, and its application for the rickettsiae. *Int J Syst Bacteriol.* 1997; 47: 252–61.
595. Roux V., Raoult D. Phylogenetic analysis of members of the genus *Rickettsia* using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2000; 50(Pt. 4): 1449–55.
596. Rovey C., Brouqui P., Raoult D. Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(9):1360–7.
597. Rudakov N.V. Tick-borne rickettsiosis in Russia (epidemiology and current conditions of nature foci. *Rickettsia and Rickettsial Diseases: Proceedings of the 5-th International Symposium.* Bratislava. 1996: 216–19.
598. Rudakov N.V., Samoylenko I.E., Yakimenko V.V., Reshetnikova T.A., Shpynov S.N., Walker D.H., Tankibaev M.A. The re-emergence of sibirian tick typhus: field and experimental observations. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases in the Turn of the Third Millenium: Elsevier.* Marseille, 1999: 269–273.
599. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samoylenko I.E., Tankibaev M.A. Ecology and epidemiology of spotted fever group rickettsiae and new data from their study in Russia and Kazakhstan. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 990: 12–24.
600. Rudakov N., Shpynov S., Fournier P.-E., Raoult D. Ecology and molecular epidemiology of tick-borne rickettsioses with natural foci in Russia and Kazakhstan. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 2006; 1078: century of rickettsiology

(emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). 299–304.

601. Rudakov N.V., Schpynov S.N., Samoilenko I.E., Fournier P.-E., Reschetnikova T.A., Kumpan L.V., Raoult D. Characterization of the Omsk collection of rickettsial strains. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15(2: Advances in Rickettsiology): 298–9.

602. Rumer L., Graser E., Hillebrand T., Talaska T., Dautel H., Medianikov O., Roy-Chowdhury P., Sheshukova O., Donoso Mantke O., Niedrig M. *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma marginatum* ticks, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(2):32–56.

603. Rydkina E., Roux V., Fetisova N., Rudakov N., Gafarova M., Tarasevich I.V., Raoult D. New rickettsiae in the ticks collected in territories of the former Soviet Union. *Emerging Infectious Diseases.* 1999; 5 (6): 811–4.

604. Samoilenko I.E., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Tankibaev M.A., Yakimenko V.V., Kumpan L.V. Study of biological characteristics of spotted fever group rickettsial genotypes RpA4, DnS14 and DnS28. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 612–6.

605. Samoilenko I.E., Kumpan L.V., Shpynov S.N., Obert A.S., Butakov O.V., Rudakov N.V. Methods of isolation and cultivation of rickettsiae of «new genotypes» from nozoarea of the North Asian tick typhus in Siberia. Fourth int. conf. on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Logrono (La Rioja). Spain. 2005: 185.

606. Samoilenko I.E., Kumpan L.V., Shpynov S.N., Obert A.S., Butakov O.V., Rudakov N.V. Methods of isolation and cultivation of new rickettsiae from the nozoarea of the north asian tick typhus in Siberia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses): 613–6.

607. Sarih M., Socolovschi C., Boudebouch N., Hassar M., Raoult D., Parola P. Spotted fever rickettsiae in ticks, Morocco. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(7) 1067–73.

608. Scaffidi V. Contemporaneita della recente espansione endemoepidemic della Febbre Bottonosa in Italia e in Israele. *Giorn. Mal. Inf. Parass.* 1982; 34: 677–80.

609. Schrieffer M.E., Sacci J.B. Jr, Dumler J.S., Bullen M.G., Azad A.F. Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. *J Clin Microbiol.* 1994; 32:949–54.

610. Schille F. Entomologic aus der Mammal- und Rhinoceros Gali-Zien. Eine botanisch- zoologische Skizze aus dem polnischen Werke, Wykopaliska starunskie. *Entomol. Zeitschrift.* 1916-1917; 3: 42–4.

611. Sekeyova Z., Roux V., Xu W., Rehacek J., Raoult D. *Rickettsia slovaca* sp. nov., a member of the spotted fever group rickettsiae. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1998; 48: 1455–62.

612. Sekeyova Z., Roux V., Raoult D. Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein. *Int. J. Syst. Evol Microbiol.* 2001; 51(Pt 4): 1353–60.

613. Selmi M., Martello E., Bertolotti L., Bisanzio D., Tomassone L. *Rickettsia slovacica* and *Rickettsia raoultii* in *Dermacentor marginatus* collected on wild boars in Tuscany, Italy. *J. Med. Entomol.* 2009; 46(6): 1490–3.
614. Sexton D.J., Banks J., Graves S., Hughes K., Dwyer B. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in dogs from southeastern Australia. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1991; 45: 243–8.
615. Sexton D.J., Dwyer B., Kemp R., Graves S. Spotted fever group rickettsial infection in Australia. *Review of Infectious Diseases.* 1991; 13: 876–86.
616. Sexton D.J., Muniz M., Corey G.R., Breitschwerdt E.B., Hegarty B.C., Dumler S. Brazilian spotted fever in Espirito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1993; 49: 222–6.
617. Shpynov S., Parola P., Rudakov N., Samoilenko I., Tankibaev M., Tarasevich I., Raoult D. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae in *Dermacentor* ticks from Russia and Central Kazakhstan. *Eur J Clin Microbiol Inf. Dis.* 2001; 20 (12): 903–5.
618. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N. and Raoult D. *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia. *Ann. N.Y. Acad. Sci. Rickettsiology: present and future directions.* 2003; 990: 162–72.
619. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., Tankibaev M., Tarasevich I., Raoult D. Detection of Rickettsia Closely Related to *Rickettsia aeschlimannii*, «*Rickettsia heilongjiangensis*», *Rickettsia sp.* Strain RpA4, and *Ehrlichia muris* in Ticks Collected in Russia and Kazakhstan. *Journal of Clinical microbiology.* 2004; 42 (5): 2221–3.
620. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., Tarasevich I., Raoult D. Detection of members of the genera Rickettsia, Anaplasma, and Ehrlichia in ticks collected in the Asiatic part of Russia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses): 378–83.
621. Shpynov S.N., Fournier P.-E., Rudakov N.V., Samoilenko I.E., Reshetnikova T.A., Yastrebov V.K., Schaiman M.S., Tarasevich I.V., Raoult D. Short report: Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74(3): 440–3.
622. Silva N., Eremeeva M.E., Rozental T., Ribeiro G.S., Paddock C.D., Ramos E.A.G., Favacho A.R.M., Reis M.G., Dasch G.A., de Lemos E.R.S., Ko A.I. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 275–8.
623. Silveira I., Pacheco R.C., Szabo M.P., Ramos H.G., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(7): 1111–3.
624. Simser J.A., Palmer A.T., Fingerle V., Wilske B., Kurtti T.J., Munderloh U.G. *Rickettsia monacensis* sp. nov., a spotted fever group rickettsia,

from ticks (*Ixodes ricinus*) collected in European city park. Appl. Environ. Microbiol. 2002; 68(9): 4559–66.

625. Sirisanthana T. First cases of spotted fever group rickettsiosis in Thailand. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 1994; 50: 682–6.

626. Sixl W., Urvölgyi J., Stunzner D. Rickettsion in Osterreich: I Untersuchungen bei Wildtieren und Zachen. Wiss. Arb. Bunderland Sonderh. 1973; 1: 80–6.

627. Socolovschi C., Huynh T.P., Davoust B., Gomez J., Raoult D., Parola P. Transovarial and trans-stadial transmission of *Rickettsia africae* in *Amblyomma variegatum* ticks. Clin Microbiol Infect. 2009; 15(Suppl. 2):317–8.

628. Socolovschi C., Barbarot S., Lefebvre M., Parola P., Raoult D. *Rickettsia sibirica mongolitimonae* in Traveler from Egypt. Journal of Emerging Infectious Diseases. 2011; 16 (9):1495–96.

629. de Sousa R., Barata C., Vitorino L., Santos-Silva M., Carrapato C., Torgal J., *Rickettsia sibirica* isolation from a patient and detection in ticks, Portugal. Emerg Infect Dis. 2006; 12:1103–8.

630. de Sousa R., Duque L., Anes M., Poças J., Torgal J., Bacellar F., Olano J. P., and D. H. Walker Lymphangitis in a Portuguese Patient Infected with *Rickettsia sibirica*. Emerging Infectious Diseases. 2008; 14 (3): 529–31.

631. Spencer R., Parker R. Studies of Rocky Mountain spotted fever. Infectivity of fasting and recently fed ticks. Publ.Hlth.Rep. (Wash.). 1923; 38: 333–9.

632. Spolidorio M.G., Labruna M.B., Mantovani E., Brandao P.E., Richtzenhain L.J., Yoshinari N.H. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. Emerg Infect Dis. 2010; 16:521–3.

633. Sreter-Lancz Z., Szell Z., Kovacs G., Egyed L., Marialigeti K., Sreter T. Rickettsiae of spotted fever group in ixodid ticks from Hungary: identification of a new genotype «Candidatus *Rickettsia kotlani*». Ann. Trop. Med. Parasitol. 2006; 100(3): 229–36.

634. Stackebrandt E., Frederiksen W., Garrity G.M., Grimont P.A., Kämpfer P., Maiden M.C., Nesme X., Rosselló-Mora R., Swings J., Trüper H.G., Vauterin L., Wards A.C., Whitman W.B. Report of the ad hoc committee for the re-evaluation of the species definition in bacteriology. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2002; 52: 1043–7.

635. Stauffer R.L., Walker A., Ryder O.A., Lyons-Weiler M., Hedges S.B. Human and ape molecular clocks and constraints on paleontological hypotheses. J.Hered. 2001; 92: 469–74.

636. Stocker M., Fiset P. Phase variation of the Nine Mile and other strains of *C.burnetii*. Canad.J.Microbiol. 1956; 2: 310–21.

637. Stenos J., Roux V., Walker D.H., Raoult D. *Rickettsia honei* sp. nov., the aetiological agent of Flinders Island spotted fever in Australia. Int. J. Syst. Bacteriol. 1998; 48: 1399–404.

638. Stenos J., Graves S.R., Popov V.L., Walker D.H. *Aponomma hydro-*

sauri, the reptile-associated tick reservoir of *Rickettsia honei* on Flinders Island, Australia. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69:314–7.

639. Stewart R.S. Flinders Island spotted fever: a newly recognised endemic focus of tick typhus in Bass Strait. Clinical and epidemiological features. *Med. J. of Australia.* 1991; 154: 94–9.

640. Stochard D.R., Clark J.B., Fuerst P.A. Ancestral divergence of *Rickettsia bellii* from the spotted fever and typhus groups of *Rickettsia* and antiquity of the genus *Rickettsia*. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1994; 44: 798–804.

641. Stochard D.R., Fuerst P.A. Evolutionary analysis of the spotted fever and typhus groups of *Rickettsia* using 16S rRNA gene sequences. *System. Appl. Microbiol.* 1995; 18: 52–61.

642. Saito E.C. The relationship of *Wolbachia persica* Saito and Weiss to its host. *J. Infect. Pathol.* 1964; 6 (1): 111–124.

643. Sumner J.W., Durden L.A., Goddard J., Stromdahl E.Y., Clark K.L., Reeves W.K., Paddock C.D. Gulf coast ticks (*Amblyomma maculatum*) and *Rickettsia parkeri*, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 751–3.

644. Takahashi M., Misumi H., Urakami H., Misumi M., Matsumoto J. Life cycle of *Leptotrombidium pallidum* (Acari: Trombiculidae), one of the vector mites of scrub typhus in Japan. *Ohara Sogo Byoin Nenpo.* 2003; 45: 19–30.

645. Takada N., Fujita H., Kawabata H., Ando S., Sakata A., Takano A., Chaithong U. Spotted fever group rickettsia sp. closely related to *R. japonica*, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(4): 610–1.

646. Tamura A. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen.nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. *Int J Syst Bacteriol.* 1995; 45: 589–91.

647. Tarasevich I.V., Plotnikova L.F., Fetisova N.F., Makarova V.A., Jablonskaja V.A., Rehacek J., Zupancicova M., Kovacova E., Urvolgyi J., Brezina R., Zakarjan A.V., Kocinjan M.E. Rickettsioses studies. Natural foci of rickettsioses in the Armenian Soviet Socialist Republic. *Bull. World Hlth. Org.* 1976; 53(1): 25–30.

648. Tarasevich I.V., Makarova V.A., Plotnikova L.F. Studies of the antigenic of the newly isolated strains of Rickettsiae and their relation to spotted fever group. *Folia microbiol.* 1976: 21(6): 503–4.

649. Tarasevich I.V. Ecology of rickettsiae and epidemiology of rickettsial diseases. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Proc. 2-nd Intern. Symp.* / Ed. J. Kazar, R.A. Ormsbee, I.V. Tarasevich. Bratislava: Veda. 1978: 330–49.

650. Tarasevich I.V., Makarova V.A., Fetisova N.F., Stepanov A.V., Miskarova E.D., Raoult D. Studies of a «new» rickettsiosis, «Astrakhan» spotted fever. *Eur J Epidemiol.* 1991; 7: 294–8.

651. Thepparit C., Hirunkanokpun S., Popov V.L., L. Foil D., Macaluso K.R. Dissemination of bloodmeal acquired *Rickettsia felis* in cat fleas, *Ctenocephalides felis*. *Parasites&Vectors.* 2013; 6:149.

652. Tissot Dupont H., Cornet J.-P., Raoult D. Identification of the rick-

ettsiae from ticks collected in the Central African Republic using the polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1994; 50: 373–80.

653. Toczyska I., Targowski T. Today's threat of rickettsioses. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2012; 33 (197): 288–91.

654. Toups M.A., Kitchen A., Light J.E., Reed D.L. Origin of clothing lice indicates early clothing use by anatomically modern humans in Africa. *Mol.Biol.Evol.* 2011; 28: 29–32.

655. Tringali G. Epidemiology of Boutonneuse fever in Western Sicily: demonstration of multiple tick-borne spotted fever group Rickettsiae strains in Western Sicily. *Rickettsiology: The present and the future (absrt.)*. Palermo. 1987: 88.

656. Uchida T., Mahara F., Tsuboi Y. and Oya A. Spotted fever group rickettsiosis in Japan. *Japanese J. of Medical Science and Biology.* 1985; 38: 151–3.

657. Uchida T., Yu X., Uchiyama T., Walker D. Identification of a unique spotted fever group rickettsia from humans in Japan. *J. Infect. Dis.* 1989; 159: 1122–6.

658. Uchida T., Uchiyama T., Kumano K., Walker D.H. *Rickettsia japonica* sp. nov., the etiologic agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan. *Int. J. Systematic Bacteriology.* 1992; 42: 303–5.

659. Uchida T. *Rickettsia japonica*, the etiologic agent of Oriental spotted fever. *Microbiol. and Immunol.* 1993; 37: 91–102.

660. Uchiyama T., Uchida T., Walker D.H. Species-specific monoclonal antibodies to *Rickettsia japonica*, a newly identified spotted fever group rickettsia. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28 (6): 1177–80.

661. Unsworth N.B., Stenos J., Graves S.R., Faa A.G., Cox G.E., Dyer J.R., C. S. Boutlis, Lane A. M., Shaw M. D., Robson J., and Nissen M. D. Not only «Flinders Island» spotted fever. *Pathology.* 2005; 37: 242–5.

662. Unsworth N.B., Stenos J., Graves S. R., Faa A. G., Cox G. E., Dyer J. R., Boutlis C. S., Lane A. M., Shaw M. D., Robson J. and Nissen M. D. Flinders Island spotted fever rickettsioses caused by «*marmionii*». Strain of *R. hohei*, Eastern Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(4): 566–73.

663. Urvölygi I., Brezina R. *Rickettsia slovacca*: a new member of spotted fever group rickettsiae. *Rickettsiae and Rickettsial diseases: Proc. 2-nd Intern. Symp. / ed. J. Kazar, R. A. Ormsbee, I.V. Tarasevich.* Bratislava. 1978: 299-306.

664. Veracx A., Raoult D. Biology and genetics of human head and body lice. *Trends in parasitology.* 2012; 28 (12): 563–571.

665. Vitale G., Mansueto S., Rolain J.M., Raoult D. *Rickettsia massiliae* human isolation. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:174–175.

666. Vitirino L., De S.R., Bacellar F., Ze-Ze L. Rickettsia sp. strain RpA4 detected in Portuguese *Dermacentor marginatus* ticks. *Vector- Borne Zoonotic Dis.* 2007; 7(2): 217–20.

667. Walker D.H. Biology of rickettsial diseases. Florida. Boca Raton:

CRC Press. 1988:1–50.

668. Walker D.H. Rickettsioses of the spotted fever group around the world. *J. Dermatology*. 1989; 16: 169–77.

669. Walker D.H., Bredford F.R. Rickettsial infections. *Clinical dermatology / J. Demis* (ed.). Philadelphia, Pa: J. B. Lippincott Co. 1989: 1–17.

670. Walker D.H., Liu Q.H., Yu X.J., Li H., Taylor C., Feng H.M. Antigenic diversity of *Rickettsia conorii*. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 1992; 47: 78–86.

671. Walker D.H. Emerging Infectious Diseases in the Americas. Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium. *Marseille*. 1999: 274–8.

672. Wang J.G., Walker D.H. Identification of spotted fever group rickettsiae from human and tick sources in the People's Republic of China. *J. Inf. Dis.* 1987; 57 (4): 665–9.

673. Wayne L.G., Brenner D.J., Colwell R.R., Grimont P.A.D., Kandler O., Krichevsky M.I., Moore L.H., Moore W.E.C., Murrey R.G.E., Stackebrandt E., Starr M.P., Truper H.G. Report of the ad hoc committee on reconciliation of approaches to bacterial systematics. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1987; 37: 463–4.

674. Weisburg W.G., Dobson M.E., Samuel J.E., Dasch G.A., Mallavia L.P., Baca O., Mandelco L., Sechrest J.E., Weiss E., Woese C.R. Phylogenetic diversity of rickettsiae. *J. Bacteriol.* 1989; 171: 4202–6.

675. Weiss E., Dressler H. Selection of erythromycin-resistant strain of *R. prowazeki*. *Am. J. Hyg.* 1960; 71: 292.

676. Weiss E., Coolbaugh J.C., Williams J.C. Separation of viable *Rickettsia typhi* from yolk sac and L cell host components by renografin density gradient centrifugation. *Appl. Microbiol.* 1973; 30: 456–63.

677. Weiss E. The family Rickettsiaceae: human pathogens. *The Procarinotes. A handbook on Habitats, Isolation and Identification of Bacteria*. Berlin-New York. 1981; 2: 213760.

678. Weiss E., Moulder J.W. Order I Rickettsiales, Gieszczykiewicz 1939. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1984: 687–703.

679. Wenzel R.P., Hayden F.G., Gröschel D.H.M., Salata R.A., Young W.S., Greenlee J.E., Newman S., Miller P.J., Hechemy K.E., Burgdorfer W., Peacock M.G., Rubinstein L.J. Acute febrile cerebrovasculitis: a syndrome of unknown, perhaps rickettsial, cause. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 606–15.

680. Wheatland F.T. A fever resembling a mild form of typhus fever. *Med. J. Aust.* 1926; 1: 261–6.

681. White T.D., Asfaw B., DeGusta D., Gilbert H., Richards G.D., Suwa G. et Howell C. Pleistocene *Homo sapiens* from Middle Awash, Ethiopia. *Nature*. 2003; 423: 742–7.

682. Whitman T.J., Richards A.L., Paddock C.D., Tamminga C.L.,

Snieszek P.J., Jiang J., Byers D.K., Sanders J.W. *Rickettsia parkeri* infection after tick bite, Virginia. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(2): 334–6.

683. Williams M., Izzard L., Graves S.R., Stenos J., Kelly J.J. First probable Australian cases of human infection with *Rickettsia felis* (cat-flea typhus). *Med.J.Ausst.* 2011; 194 (1): 41–3.

684. Woese C.R., Kandler O., Wheelis M. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87: 4576–9.

685. Wolbach S.B. Studies on Rocky Mountain spotted fever. *J. Med. Res.* 1919; 41: 1–197.

686. Woodman D.R., Weiss E., Dash G.A., Bozeman F.M. Biological properties of *Rickettsia prowazekii* strains isolated from flying squirrels. *Infect.Immun.* 1977; 16: 853–60.

687. Wu Y.M., Yu S.R., Lou D. Western-blot analysis of *Rickettsia heilongjiangii*. *J. Prev. Med. P. L. A.* 1994; 12: 28–30.

688. Xu W., Raoult D. Taxonomic relationships among spotted fever group rickettsiae as revealed by antigenic analysis with monoclonal antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 887–96.

689. Yano Y., Takada N., Fujita H. Ultrastructure of spotted fever rickettsia-like microorganisms observed in tissues of *Dermacentor taiwanensis* (Acari: Ixodidae). *J. Med. Entomol.* 1993; 30: 579–85.

690. Yu X., Fan M.Y., Xu G., Liu Q., Raoult D. Genotypical and antigenic identification of 2 new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 1: 83–8.

691. Zhang L., Jin J., Fu X., Raoult D., Fournier P.E. Genetic differentiation of Chinese isolates of *Rickettsia sibirica* by partial 154-ompA gene sequencing and multispacer typing. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2465–2467.

692. Zhang Z.-Q. «Phylum *Athropoda*». *Animal Biodiversity: An Outline of Higher-level Classification and Survey of Taxonomic Richness* (Addenda 2013). *Zootaxa / Zhang, Z.-Q.* (Chief Editor & Founder). Auckland: Magnolia Press, 2013; 3703 (1): 17–26.

693. Zavala-Velasquez J.E., Sosa-Ruiz J.A., Zavala-Castro J., Jimenez-Delgado B., Vado-Solis I.E., Sanchez-Elias R.A. *Rickettsia felis*—the etiologic agent of three cases of rickettsiosis in Yucatan. *Lancet.* 2000; 356:1079–80.

694. Zhu Y., Fournier P.E., Eremeeva M., Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *Microbiol.* 2005; 5: 11.

695. Zinsser H., Castaneda M.R. On the isolation from case of Brill's disease of a typhus strain resembling the European type. *N. Engl. J. Med.* 1933; 209: 815–9.

696. Zinsser H. Varieties of typhus virus and epidemiology of the American form of European typhus fever (Brill's disease). *Am.J.Hyg.* 1934; 20: 513–32.

Научное издание

Николай Виктрович Рудаков

РИККЕТСИИ И РИККЕТСИОЗЫ

Руководство для врачей

Редактор Т.П. Семина
Компьютерная верстка М.Е. Герасимова

Подписано к печати 18.05.2016. Формат 60х84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 24,65. Уч.-изд. л. 25,12. Тираж 500. Заказ 2073.
Издательский центр «Омский научный вестник»
Тел.: 8-905-921-98-22. E-mail: evga-18@mail.ru
644080, г. Омск, просп. Мира, 7

Отпечатано в типографии ООО «Принт-2»
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.