Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций»
Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»
ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Сибирское отделение РАН
ФГБУН «Институт водных и экологических проблем»

**Н. В. РУДАКОВ, С. Н. ШПЫНОВ, И. Е. САМОЙЛЕНКО,
В. К. ЯСТРЕБОВ, А. С. ОБЕРТ, Н. Ю. КУРЕПИНА**

РИККЕТСИИ И РИККЕТСИОЗЫ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ В СИБИРИ

ООО «Издательский центр “Омский научный вестник”»
Омск 2012

ББК 55.1
УДК 616.993
Р 83

Рекомендуется к изданию ученым советом ФБУН
«Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора,
ученым советом Института водных и экологических проблем СО РАН.

Рецензенты:
Г. Н. Леонова – доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
А. Н. Евстропов – доктор медицинских наук, профессор

Р 83 **Рудаков, Н. В.**
Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири / Н. В. Рудаков, С. Н. Шпынов, И. Е. Самойленко, В. К. Ястребов [и др.] / – Омск, 2012. – 288 с.
ISBN 978-5-91306-044-0

Книга является результатом многолетнего изучения широко распространенной в Сибири и на Дальнем Востоке природно-очаговой трансмиссивной инфекции – клещевого риккетсиоза. Представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, лабораторной диагностике и методах изучения возбудителя и профилактике клещевого риккетсиоза, гетерогенности биологических и генетических свойств циркулирующих штаммов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки. В основу книги положены результаты многолетних собственных исследований клещевого риккетсиоза, выполненных авторами и сотрудниками руководимых ими коллективов, а также анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки.

Издание рассчитано на врачей-инфекционистов, эпидемиологов и других специалистов здравоохранения и Роспотребнадзора, медико-географов, специалистов в области медицинской экологии и картографии.

ББК 55.1
УДК 616.993

ISBN 978-5-91306-044-0

© Н. В. Рудаков, С. Н. Шпынов, И. Е. Самойленко, В. К. Ястребов, А. С. Оберт, Н. Ю. Курепина, 2012
© Омский институт природно-очаговых инфекций, 2012
© Институт водных и экологических проблем СО РАН, 2012
© Алтайский государственный медицинский университет, 2012

Russian Federal Consumer Rights Protection
and Human Health Control Service
Omsk Research Institute of Natural Focal Infections
The Ministry of Health of Russian Federation
Omsk State Medical Academy
Altai State Medical University
Siberian department of Russian Academy of Sciences
Institute of for Water and Environmental Problems

**N. V. RUDAKOV, S. N. SHPYNOV, I. E. SAMOYLENKO,
V. K. YASTREBOV, A. S. OBERT, N. YU. KUREPINA**

RICKETTSIAE AND RICKETTSIAL DISEASES OF SPOTTED FEVER GROUP IN SIBERIA

OOO The publishing center the Omsk scientific bulletin
Omsk 2012

LBC 55.1
UDC 616,993
R 83

Recommended for publication by Scientifical Council of Omsk Research Institute of Natural Focal infections and Council of the Institute for Water and Environmental Problems.

Reviewers:
G. N. Leonova, MD, professor, Honored Worker of Science
A. N. Evstropov, MD, professor

R 83 **Rudakov, N. V.**
Rickettsiae and rickettsial diseases of spotted fever group in Siberia / N. V. Rudakov, S. N. Shpynov, I. E. Samoylenko, V. K. Yastrebov, A. S. Obert, N. Yu. Kurepina. – Omsk: 2012. – 288 S.
ISBN 978-5-91306-044-0

The book is the result of long time research of tick-borne rickettsiosis – tick transmissible infection widespread in Siberia and the Far East. Modern data on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical, laboratory diagnosis and methods for studying the pathogen and prevention of tick-borne rickettsiosis, heterogeneous biological and genetic characteristics of circulating strains of rickettsiae of spotted fever group was presented. The book is based on the results of many years of own research on tick-borne rickettsiosis and analysis of the current Russian and foreign literature on the problem of tick-borne rickettsiae of spotted fever group.

The publication is designed to infectious disease specialists, epidemiologists, and other health care professionals, experts in the field of medical ecology and cartography.

LBC 55.1
UDC 616,993

ISBN 978-5-91306-044-0

© N. V. Rudakov, S. N. Shpynov, I. E. Samoylenko,
V. K .Yastrebov, A. S. Obert, N. Yu. Kurepina, 2012
© Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, 2012
© Institute for Water and Environmental Problems, 2012
© Altai State Medical University, Ministry of Health, 2012RR

Список основных сокращений

DEBONEL – *англ. Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy*
DL50 – ($ЛД_{50}$) – летальная доза, при которой погибает половина подопытных животных
gltA – ген, кодирующий цитратсинтазу
rOmpA – ген, кодирующий белок наружной мембраны (190 КД)
rOmpB – ген, кодирующий белок наружной мембраны (120 КД)
TIBOLA – *англ. tick borne lymphoadenopathy* – «лимфоаденопатия после присасывания клеща»
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АПЛ – астраханская пятнистая лихорадка
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
ГАЧ – гранулоцитарный анаплазмоз человека
ГИС – географическая информационная система
ИКБ – иксодовые клещевые боррелиозы
ИФА – иммуноферментный анализ
КПЛ – группа клещевой пятнистой лихорадки
КР – клещевой риккетсиоз
КСТ – клещевой сыпной тиф
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
СКР – сибирский клещевой риккетсиоз
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СТ – сыпной тиф
ТОП – трансовариальная передача
ТФП – трансфазовая передача
ФО – федеральный округ

ABBREVIATIONS

DEBONEL – *Eng.* – Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy
DL50 ($ЛД_{50}$) – lethal dose at which half of the test animals die
gltA – gene encoding citrate
rOmpA – the gene encoding the outer membrane protein (190KD)
rOmpB – the gene encoding the outer membrane protein (120 KD)
TIBOLA – *Eng.* –Tick borne lymphoadenopathy – «lymphadenopathy after tick bite»
ALT – alanine
ASF – Astrakhan spotted fever
AST – aspartate aminotransferase
HGA – human granulocytic anaplasmosis
GIS – Geographic Information System
ITBB – Ixodes tick-borne borreliosis
ELISA – enzyme immunoassay
SFG – spotted fever group
TBR – tick-borne rickettsiosis
STT – sibirian tick typhus
CT – scrub typhus
TBE – tick-borne encephalitis
KEM – tick experimental model
LPS – lipopolysaccharide
MIDE – the minimum infectious dose for embryos
MCA – monoclonal antibodies
MFA – method of fluorescent antibody
HME – human monocytic Ehrlichiosis
RFLP aDNA PCR – analysis of restriction fragment length polymorphism in the amplified DNA polymerase chain reaction
PCA – polyclonal antibodies
RMSG – Rocky Mountain spotted fever
PCR – polymerase chain reaction
RA – reaction of agglutination
RBTL – the reaction of blast transformation of lymphocytes
IHA – indirect haemagglutination
RNIF – the reaction of indirect fluorescence
CFT – complement fixation test
RILM – reaction of inhibition of leukocyte migration
STR – Siberian tick-borne rickettsiosis
TOT – transovarial transmission
TST – transstadial transmission
FR – Federal Region

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние два десятилетия существенно изменились представления о распространении риккетсий 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 в России, передаваемая иксодовыми клещами. 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 боррелиозами (ИКБ) входит в тройку наиболее значимых и распространенных трансмиссивных инфекций в России, передаваемых через присасывание иксодовых клещей.

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. *caspia* subsp. *nov.* (353), переносчик – клещи *Rhipicephalus pumilio,* очаги распространены в Астраханской области и на 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. slovaca, 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.

Необходимо отметить, что наряду с риккетсиями на территории России выявлены и другие представители порядка Rickettsiales, в том

числе патогенные для человека и животных (прежде всего – возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека Anaplasma phagocytophilum).

В последние годы 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 клещевого риккетсиоза с акцентом на полученные принципиально новые данные по распространению клещевых риккетсий в Евразии, существенно меняющие эпидемиологические подходы к этой группе инфекций.

В последние годы в изучении этой проблемы возник целый ряд новых аспектов. На основе развития популяционного направления в изучении экологии возбудителя получен ряд новых данных о закономерностях существования очагов клещевого риккетсиоза, механизмах сохранения риккетсий в переносчиках, количественных и качественных характеристиках риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, циркулирующих в России и Казахстане. Впервые выявлены выраженная гетерогенность биологических и генетических свойств риккетсий группы КПЛ в очагах КР, ряд ранее неизвестных клещевых альфа 1-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 трансовариальной 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.

Впервые представлены результаты геоинформационного картографирования и ряда других вопросов медицинской географии клещевого риккетсиоза, недостаточно представленных в специальной литературе.

Книга предназначена для широкого круга специалистов, работающих по различных аспектам природно-очаговых инфекций.

PREFACE

The past two decades have changed the knowledge about spread of tick-borne rickettsiae of spotted fever group (SFG), and infections caused by it in Eurasia, including Russia. Tick-borne rickettsiosis (tick-borne typhus or Siberian tick-borne rickettsiosis) is the widespread ricketsial infection transmitted by ticks in Russia. Foci of this infection are found mainly in the Asian part of Russia and adjacent to it territories of Kazakhstan, Mongolia, China.

Materials of official statistics indicate multiple increases in the incidence of tick-borne rickettsiosis in the last two decades. This fact gives the reason to state the need for systematic attention and efforts in further development of important aspects of rickettsioses of SFG group. Tick-borne rickettsioses (TBR), along with tick-borne encephalitis (TBE), and Ixodes tick-borne borreliosis (TBB) is one of three the most important and common vector-borne infection transmitted through sucking ticks in Russia.

Russia has recorded two rickettsial diseases of the SFG:

- tick-borne rickettsiosis (TBR), Siberian tick typhus (STT) or tick-borne typhus (TBT), caused by *R.sibirica sensu stricto*, main vectors – ticks of genus *Dermacentor* and *Haemaphysalis concinna*, epidemiologically active foci are spreaded mainly in the Asian part of Russia and in Kazakhstan;

- Astrakhan spotted fever caused by *R.conorii* subsp. *caspiensis* subsp. nov., vector - ticks *Rhipicephalus pumilio,* foci are detected in Astrakhan region and adjacent territories.

Moreover, cases of «tick-borne rickettsiosis» caused *R.heilongjiangensis* and clinically similar STT were diagnosted retrospectively in Chabarovsk region. Along with these three pathogenic rickettsiae of SFG in Russia other «new pathogenic» rickettsiae – *R.slovaca, R.aeschlimannii, R.helvetica* as well as a number of new rickettsiae with unknown pathogenicity have identified in recent years. Some of them, including R.raoultii, also may be responsible for cases of infections transmitted by ticks in Russia and neighboring countries.

It should be noted that other members of the order *Rickettsiales* including pathogenic to humans and animals (especially - the agent of human granulocytic anaplasmosis *Anaplasma phagocytophilum*) were detected in addition to rickettsiae on the territories of Russia.

Topicality of studying of natural foci of tick-borne infections, including differential diagnosis, treatment and prevention of mixed infections was recognized in connection with detection in the same range of the carriers a

number of human pathogens - viruses, Borreliae, Rickettsiae, Anaplasmae, Ehrlichiae, Babesiae.

Data on various aspects of TBR studying with an emphasis on obtaining fundamentally new data on the distribution of tick-borne rickettsiae in Eurasia alters the epidemiological approach to this group of diseases were analyzed in this book.

A number of new aspects were originated in the study of this problem in recent years. New data about the regularities of maintenance of TBR foci, arrangements for Rickettsia maintaining in vectors, quantitative and qualitative characteristics of SFG rickettsiae circulating in Russia and Kazakhstan was obtained on the basis of the development of population direction in the study of rickettsial ecology.

Heterogeneity of biological and genetic properties of SFG rickettsiae in TBR foci was marked for the first time. A number of previously unknown tick alpha1-proteobacteria was identified, its possible role in the regional infectious diseases was shown.

Differences of rickettsiae from epidemically active foci and territories without TBR morbidity in Eurasia in virulence, genetic and antigenic characteristics, and levels of transovarial and transstadial transmission, heterogeneity on these properties in each of foci were detected.

New methodological and methodical approaches to the study of populations of rickettsiae in natural foci of different epidemic activity were developed as a result of the research.

For the first time the results of GIS cartography and other aspects of medical geography of tick-borne rickettsiosis under-represented in the literature were presented.

The book is intended for specialists working on various aspects of infections with natural focality.

ПАМЯТИ УЧЕНЫХ – ПИОНЕРОВ ИЗУЧЕНИЯ РИККЕТСИОЗОВ

Посвящаем это издание памяти омских ученых – пионеров изучения риккетсиозов в Омском НИИ природно-очаговых инфекций.

МАРК ВЛАДИМИРОВИЧ ЛОСЬ



М. В. Лось родился в 1906 г. в г. Вознесенске Одесской области Украины. В 1931 г. окончил Одесский медицинский институт по специальности «санитария и эпидемиология», стал заведующим районной СЭС в Молдавии. В 1934 г. работал в Тирасполе начальником республиканской СЭС, зам. наркома здравоохранения и главным санитарным инспектором. В том же году переведен в Одесский НИИ эпидемиологии и микробиологии, читал лекции в Одесском институте усовершенствования врачей.

В 1942 г. вместе с другими сотрудниками Одесского института был эвакуирован в г. Омск, где был назначен заведующим эпидотделом Омского института эпидемиологии и микробиологии. В начале 1943 г. ему поручают организацию на базе эпидотдела Омского ИЭМ кафедры эпидемиологии Омского медицинского института. В связи с этим научно-педагогический коллектив кафедры состоял из опытных научных работников и являлся продолжателем научного направления Омского ИЭМ (В. В. Далматов, 2003). С самого начала кафедра развернула научную работу, связанную с проблемами краевой эпидемиологии: омская геморрагическая лихорадка, риккетсиозы, дизентерия (М. В. Лось,1952).

За военные годы эпидотдел ОИЭМ становится центром учебно-методической и консультативной работы, подготовки по эпидемиологии для всего региона. Деятельность М. В. Лося в этот период была многогранной. Наибольшее внимание он уделял вопросам эпидемиологии, диагностики и профилактики сыпного тифа, ситуация по которому в этот период существенно ухудшилось. Научно-исследовательская работа Марка Владимировича касалась совершенствования серологической диагностики этой инфекции с использованием специфических риккетсиальных антигенов. Он исследовал также эффективность прививок против сыпного тифа вакциной Кронтовской–Маевского, принял участие в разработке новых препаратов для дезинфекции. В 1949 г.

М. В. Лось защитил кандидатскую диссертацию «Реакция агглютинации риккетсий в диагностике сыпного тифа». Существенное внимание он уделил эпидемиологии актуальных для региона природноочаговых инфекций – туляремии, омской геморрагической лихорадки (В. К. Ястребов, 2003).

М. В. Лось был награжден значком «Отличнику здравоохранения», Почетными грамотами и благодарностями Омского облисполкома, облздравотдела и администрации ОИЭМ.

ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ М. В. ЛОСЯ

1. Лось М. В. Наблюдения над сыпнотифозной вакциной // Журн. микробиол. –1946. – № 8–9. – С. 47–50.

2. Лось М. В. Реакция агглютинации риккетсий в диагностике сыпного тифа: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Омск, 1949.

3. Лось М. В. Вопросы эпидемиологии омской геморрагической лихорадки // Сибирская научная конференция институтов эпидемиологии и микробиологии: тез. докл. – Томск, 1949. – С. 56–57.

4. Лось М. В. Реакция агглютинации риккетсий и ее место в диагностике сыпного тифа // Труды Омского ИЭМ. – Омск, 1952. – Т. 1. – С. 133–156.



Нина Васильевна Вощакина в центре первого ряда

НИНА ВАСИЛЬЕВНА ВОЩАКИНА

Н. В. Вощакина родилась в 1906 г. в Красноярске. После окончания в 1927 г. средней школы поступила на лечебный факультет Иркутского медицинского института, который окончила с отличием в 1931 г. по специальности «эпидемиология». С 1932 по 1935 г. работала врачом-бактериологом эпидотдела Иркутского бактериологического института, с 1935 по 1941 г. – заведующей эпидемиологическим отделом Красноярского санитарно-бактериологического института. В 1941 г. была мобилизована начальником лаборатории ЭГ № 975 (г. Красноярск), после демобилизации с 1942

по 1952 г. работала на прежней должности в Красноярском институте эпидемиологии и микробиологии (бывшем Санбактине). Научно-исследовательскую работу совмещала с преподаванием на кафедре микробиологии Красноярского медицинского института в 1944–1947 гг. в качестве ассистента. В 1948 г. в Томском медицинском институте защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Материалы к этиологии, серологической диагностике и эпидемиологии красноярского клещевого сыпного тифа».

В связи с реорганизацией института в Красноярске была переведена в Омский институт эпидемиологии, микробиологии и гигиены, где до 1960 г. заведовала эпидотделом. После перепрофилирования института заведовала отделом природно-очаговых инфекций, в 1969 г. вышла на пенсию. В период работы в г. Омске выполнила ряд работ по изучению очагов клещевого риккетсиоза в Тюменской и Новосибирской областях, по выделению и изучению штаммов риккетсий, чувствительности различных видов мелких млекопитающих к риккетсиям, являлась научным наставником М. С. Шаймана и М. С. Давыдовой.

Н. В. Вощакина являлась депутатом Горсовета в г. Иркутске (1934–1935 гг.), работала ученым секретарем научного совета Красноярского ИЭМГ, награждена медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За освоение целинных земель», значком «Отличнику здравоохранения», грамотами и благодарностями Министерства здравоохранения СССР. Ею опубликовано 36 научных трудов.

ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ Н. В. ВОЩАКИНОЙ

1. Сергеев Н. В. Серологические реакции Вейль-Феликса, Видаля и Райта при западносибирском клещевом сыпном тифе / Н. В. Сергеев, Н. В. Вощакина // Журн. микробиол. – 1943. – № 10–11. – С. 89.

2. Вощакина Н. В. Материалы к характеристике вновь выявленного очага клещевого риккетсиоза в Армизонском районе Тюменской области // Тез. докл. научн. конф. Омского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены. – Омск, 1956. – С. 10–11.

3. Вощакина Н. В. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика клещевого сыпного тифа Северной Азии в Армизонском районе Тюменской области // Журн. микробиол. – 1962. – № 4. – С. 47–53.

4. Вощакина Н. В. Тридцатилетние материалы по эпидемиологии клещевого сыпного тифа Азии в Красноярском крае / Н. В. Вощакина, М. С. Шайман, С. И. Нозик, С. И. Пац // Вопросы инфекционной патологии. – Омск, 1968. – Вып. 1. – С. 46–47.

5. Шайман М. С. Материалы к эпидемиологии клещевого риккетсиоза Северной Азии в Красноярском крае за 1936–1967 гг. / М. С. Шайман, Н. В. Вощакина, С. И. Нозик, С. И. Пац, Ф. В. Красовский // Журн. микробиол. – 1971. – № 4. – С. 7–11.

МАТВЕЙ СЕМЕНОВИЧ ШАЙМАН



М. С. Шайман родился 9 марта 1924 года в г. Красноярске в рабочей семье. После окончания в 1947 году санитарно-гигиенического факультета Омского государственного медицинского института им. М. И. Калинина работал в Тюменской областной санитарно-эпидемиологической станции в должности врача-эпидемиолога. Начиная с 1948 года, его трудовая деятельность была связана с Омским НИИ природно-очаговых инфекций, где он прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего научно-исследовательской лабораторией.

В 1948–1949 гг. в составе научных экспедиций под руководством академика РАМН М. П. Чумакова и профессора Р. М. Ахрем-Ахремовича принимал участие в изучении новой трансмиссивной вирусной инфекции – омской геморрагической лихорадки.

М. С. Шайман является одним из пионеров изучения клещевого риккетсиоза в Сибири. Его исследования были посвящены изучению природных очагов этой инфекции на ряде территорий Сибири (Новосибирская, Тюменская, Кемеровская области, Алтайский и Красноярский края). В 1958 году М. С. Шайман защитил кандидатскую диссертацию «Природный очаг клещевого сыпного тифа Северной Азии в Тогучинском районе Новосибирской области», в 1974 году – докторскую диссертацию на тему «Клещевой риккетсиоз Азии в Западной и Средней Сибири». В разные годы научной деятельности М. С. Шайман являлся руководителем вирусно-риккетсиозной (1957–1968 гг.) и лептоспирозно-риккетсиозной (1978–1980 гг.) лабораторий Омского НИИ природно-очаговых инфекций. Автор 127 опубликованных работ.

Участник и в ряде случаев начальник научных экспедиций, работавших в природных очагах клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в регионах народнохозяйственного освоения Западной и Восточной Сибири, Крайнего Севера (Таймыр – 1972–1974 гг., Ямал – 1979–1980 гг., БАМ – 1975–1977 гг.), в крупных животноводческих комплексах (1978–1981 гг.).

М. С. Шайман был одним из основателей сибирской школы риккетсиологов. Свой богатейший опыт и знания передавал своим последователям и ученикам (доктора медицинских наук В. К. Ястребов и Н. В. Рудаков, кандидат медицинских наук Т. А. Решетникова).

Награжден тремя медалями, значком «Отличнику здравоохранения». М. С. Шайман ушел из НИИ природно-очаговых инфекций на пенсию в год своего шестидесятилетия (1984 год). Он не продолжил активных занятий научными исследованиями, однако поддерживал интенсивные контакты с сотрудниками института, в первую очередь со своими коллегами и учениками. Наследие Матвея Семеновича Шаймана – это не только его научные труды и ученики, сохраняющие о нем благодарную память. Исследования последних лет позволили по-новому посмотреть на научные достижения М. С. Шаймана.

Матвей Семенович – известный риккетсиолог, многие годы работавший в природных очагах клещевого сыпного тифа и выделивший большое количество штаммов риккетсий. Выделенный им в 1969 г. штамм «Карпунино 19/69» из клещей *Dermacentor marginatus* в Мокроусовском районе Курганской области спустя 34 года генетически идентифицирован С. Н. Шпыновым как *Rickettsia slovaca*. Этот штамм является единственным штаммом *R. slovaca* в России.

Омскими риккетсиологами (М. С. Шайманом, Н. В. Вощакиной, В. К. Ястребовым, Н. В. Рудаковым, Т. А. Решетниковой, И. Е. Самойленко, С. Н. Шпыновым, Л. В. Кумпан) создана и продолжает пополняться уникальная коллекция штаммов риккетсий, не имеющая аналогов в мире.

В настоящее время омская риккетсиологическая школа имеет не только российское, но и международное признание, чему немало способствовали основополагающие исследования М. С. Шаймана – одного из пионеров изучения риккетсиозов в Сибири.

ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ М. С. ШАЙМАНА

1. Шайман М. С. Природный очаг клещевого сыпного тифа Северной Азии в Тогучинском районе Новосибирской области: дис. … канд. мед. наук. – Омск, 1958. – 215 с.

2. Шайман М. С. Эндемические риккетсиозы Крайнего Севера (Таймыр) // Проблемы эпидемиологии и профилактики природно-очаговых болезней в Заполярье. – Омск. – 1977. – С. 57–72.

3. Нецкий Г. И. О распространении и взаимоотношениях очагов клещевого энцефалита, клещевого сыпного тифа и лихорадки Ку в Западной Сибири / Г. И. Нецкий, М. С. Шайман // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1964. – Т. 33. – № 2. – С. 136–141.

4. Шайман М. С. Обнаружение нового природного очага клещевого сыпного тифа Северной Азии в Западной Сибири // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. – 1971. – Т. 40. – № 3. – С. 368 – 369.

5. Шайман М. С. Клещевой риккетсиоз Азии в Западной и Средней Сибири: дис. … д-ра мед. наук. – М., 1973. – 269 с.

6. Шайман М. С. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Западной и Средней Сибири по клещевому риккетсиозу Азии и основные направления его профилактики / М. С. Шайман, Г. И. Нецкий // Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. – Омск, 1973. – С. 133–145.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ястребов В. К. О научно-исследовательской работе М. В. Лося в Омском институте эпидемиологии и микробиологии // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. – Т. 1. Современные проблемы теории и практики эпидемиологии и микробиологии. – Омск, 2003. – С. 21–24.

2. Далматов В. В. Кафедре эпидемиологии Омской государственной медицинской академии – 60 лет // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. – Т. 1. Современные проблемы теории и практики эпидемиологии и микробиологии. – Омск, 2003. – С. 4–15.

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой риккетсиоз – распространенная природно-очаговая облигатно-трансмиссивная инфекция, эндемичная прежде всего для регионов Сибири и Дальнего Востока. За семьдесят лет изучения этого заболевания накоплен большой опыт в области эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения данной нозологической формы. Аналитические материалы по клещевому риккетсиозу представлены в трудах П. Ф. Здродовского и Е. М. Голиневич «Учение о риккетсиях и риккетсиозах» (М., 1972), И. В. Тарасевич с соавторами «Экологическая география риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки», М., 1977. Единственной монографией, специально посвященной клещевому риккетсиозу, является работа М. М. Лысковцева «Клещевой риккетсиоз», М., 1963. Монографическая литература, обобщающая достижения в изучении клещевого риккетсиоза и риккетсий группы КПЛ в Евразии в последние десятилетия, практически отсутствует, за исключением изданной на английском языке в Братиславе и являющейся библиографической редкостью книги Rehacek J., Tarasevich I. V. «Tick-borne rickettsiae and rickettsioses in Eurasia» (1988) и научного издания Н. В. Рудакова, А. С. Оберта «Клещевой риккетсиоз», Омск, 2001. В последние годы появился ряд новых данных о распространении клещевых α1-протеобактерий в России, опубликованных в специальной периодической литературе.

Одной из задач данной работы является попытка дать характеристику современных закономерностей распространения и эпидемического проявления очагов клещевого риккетсиоза, организации эпидемиологического надзора, диагностики в условиях сочетанности природных очагов трансмиссивных клещевых инфекций, представленным описанием метода геоинформационного картографирования и ряда других вопросов, недостаточно освещенных в специальной литературе.

В последние годы существенно изменились представления о распространении, таксономии и экологии риккетсий группы КПЛ. Отмечен значительный рост заболеваемости пятнистой лихорадкой Скалистых гор в Америке и марсельской лихорадкой в Европе, в некоторых случаях с более тяжелым клиническим течением.

Актуальность проблемы клещевого риккетсиоза в последние десятилетия диктуется также резким ростом заболеваемости. Так, в Российской Федерации заболеваемость этой инфекцией в 1997 г. в сравнении

с 1979 годом возросла более чем в восемь раз и достигла наивысших показателей за весь период регистрации. Хозяйственное освоение эндемичных территорий привело к существенному изменению нозогеографии и эпидемического проявления очагов клещевого риккетсиоза. Причины и последствия антропического воздействия на очаги требуют специального анализа, поскольку литература в этом отношении представлена явно недостаточно.

Использование ряда современных методов исследования (молекулярно-биологических, культуральных, экспериментальных работ с переносчиками, техники моноклональных антител и др.) существенно изменило представление о риккетсиях группы КПЛ, к которым относится и возбудитель клещевого риккетсиоза.

В монографии представлена оригинальная концепция сопряженной эволюции иксодовых клещей и риккетсий, объясняющая эволюционные связи между риккетсиями группы КПЛ и генетическую однородность R. sibirica.

Пересмотрены подходы к типизации природных очагов клещевого риккетсиоза, на основе типа населения основного переносчика дана классификация очагов в пределах всего известного ареала R. sibirica и других риккетсий группы КПЛ.

Материалы, представленные в монографии, являются результатом многолетних собственных исследований в отношении клещевого риккетсиоза, выполненных авторами и сотрудниками лаборатории зоонозных инфекций Омского НИИ природно-очаговых инфекций, а также анализа современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки. При написании клинического раздела использованы материалы клиники детских инфекционных болезней Алтайского государственного медицинского университета, в т. ч. данные, полученные врачом-инфекционистом Н. Н. Седых.

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

INTRODUCTION

In recent years the representation has changed about distribution of rickettsiae of spotted fever group (SFG) and infections which are 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 is connected with high increase of the morbidity in last decades. The morbidity of this infection has increased more than 8 times from 1979 till 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 are 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. slovaca* 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 vector's 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 chairman – 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.

The authors dedicate this book to memory of MD Matthew Semenovich Shayman – one of the pioneers in the study of tick-borne rickettsiosis and founder of the Omsk school of rickettsiology.

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О РИККЕТСИЯХ И РИККЕТСИОЗАХ

В 1909 г. H. T. Ricketts при изучении пятнистой лихорадки Скалистых гор обнаружил в крови больных и клещах – переносчиках возбудителя, оказавшегося первым известным представителем риккетсий. В честь H. T. Ricketts и S. Prowazek, погибших при изучении другого риккетсиоза – сыпного тифа, основоположник учения о риккетсиях и риккетсиозах бразильский ученый H. 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. Открытие в 1932 г. J. Caminopetros возбудителя марсельской лихорадки, описанного в том же году E. Brumpt, явилось предпосылкой последующего выявления обширной группы клещевых пятнистых лихорадок. Из представителей этой группы 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 риккетсиоз (КР), или клещевой сыпной тиф (КСТ). Первое название является универсальным, подчеркивающим риккетсиозную этиологию и связь заболеваний с клещами – переносчиками. Второе название используется в официальной регистрации заболеваний этой инфекцией в России. В Сибири заболевание регистрируют под названием «сибирский клещевой риккетсиоз». Исторически существует еще целый ряд названий этой инфекции на русском и английском языках (клещевой риккетсиоз Северной Азии, клещевой сыпной тиф Северной Азии, клещевой риккетсиоз Сибири и Дальнего Востока, сибирский клещевой сыпной тиф, siberian tick-borne rickettsiosis, north-asian tick typhus и др.).

Впервые описанные 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, выявлены практически одновременно (1934–1935 гг.) в Приморье – «клещевая лихорадка Приморья» (Милль, 1936), в Хабаровском крае – «дальневосточная сыпная клещевая лихорадка» (Антонов, Найштат, 1936),

в Красноярском крае – «клещевая сыпная лихорадка» (Шматиков, Велик, 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. Установлены риккетсиозная этиология заболевания, переносчик – клещи *Dermacentor nuttalli Ol.,* основные эпидемиологические закономерности (Кронтовская, 1940; Кронтовская, Шматиков, 1943; Петрова-Пионтковская, 1943; Солитерман, 1944). Основные итоги трехлетнего изучения клещевого риккетсиоза обобщены в брошюре «Краткие сведения по клещевому сыпному тифу в Сибири» (Павловский, Сергеев, Петрова-Пионтковская, 1941). Успешные итоги работ экспедиции в Красноярском крае послужили основой широкого изучения клещевого риккетсиоза и выявления 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, нутталивым 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 г. экспедицией под руководством П. А. Петрищевой обнаружены очаги клещевого риккетсиоза в Приморье с выделением штаммов риккетсий от больных людей (Коршунова, 1943) и нового вида переносчиков – клещей *Haemaphysalis concinna* (Жмаева, 1948). В 1940 г. экспедицией, возглавляемой М. К. Кронтовской, в Хабаровском крае выявлены новые очаги, в которых выделены штаммы риккетсий от больных, клещей *H. concinna* и еще одного вида переносчиков – *Dermacentor silvarum* (Савицкая, 1943). Очаг клещевого риккетсиоза обнаружен в 1945 г. 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, Коршунова, Алфеев, 1947; Кулагин, Пионтковская, Жмаева, 1948; Кулагин, 1953).

В эти же годы установлено распространение клещевого риккетсиоза в Иркутской области (Космачевская, 1949; Феоктистов, 1948),

в Читинской области (Петряев, 1946) и Бурятии (Петряев, 1946) с выявлением риккетсий у клещей *D. nuttalli.* Несколько позднее выявлены очаги с этим же видом клещей-переносчиков в Хакасии (Коршунова, 1959) и Туве (Пионтковская и др., 1959).

В 1947–1949 гг. установлено наличие очагов клещевого риккетсиоза в Кемеровской области с основным переносчиком – клещами *D. silvarum* (Плецитый, 1947; Мастеница, 1949).

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

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

Распространение клещевого риккетсиоза установлено в Казахстане (Бартошевич, 1954; Архангельский, 1956) и в республиках Средней Азии (Жмаева и др., 1955; Карулин, Пчелкина, 1958; Пчелкина, 1971; Бердыев, 1980, и др.). Практически одновременно природный очаг клещевого риккетсиоза выявлен в Киргизии (Кронтовская, Савицкая, 1946), где наряду с *D. marginatus* установлена этиологическая роль еще одного вида переносчиков – клещей H. punctata (Квитницкая, 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, 1943), Армении (Коцинян, 1956) и Китае *(Lou D. et al., 1985; Wang J. G., Walker D. H.*, 1987, и др.).

В результате проведенных исследований выявлен обширный нозоареал 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, 1943; Кулагин и др., 1947). В дальнейшем этот агент был идентифицирован Е. М. Голиневич (1949) как представитель риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки и выделен П. Ф. Здродовским 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.

Применительно к лихорадке цуцугамуши данное предположение блестяще подтвердили в своих исследованиях И. В. Тарасевич и ее коллеги из НИИЭМ СО РАМН (Кулагин, Тарасевич, 1972; Сомов, Шубин, 1975, и др.). В результате работы экспедиционных групп под руководством И. В. Тарасевич получен ряд приоритетных данных о распространении очагов лихорадки цуцугамуши в СССР.

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 et al*., 2004). О. Ю. Медянниковым 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 г. 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 г. *(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 *Haemaphisalis concinna* (Шпынов и др., 2003; *Mediannikov et al.*, 2004; Shpynov 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, Оберт, 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 и др., 2003; *Shpynov 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 (*Shpynov et al.*, 2006; Рудаков и др., 2006, Решетникова и др., 2011).

Некоторые отличия штаммов клещевого риккетсиоза из южного Приморья отмечали в своих работах Г. П. Сомов и др. (1958), М. И. Шапиро (1958, 1959), Г. П. Сомов (1969). Основные отличия были выявлены в антигенной структуре приморских штаммов. Реакция Вейля–Феликса выявляла лишь низкие титры к протеям OX19 и OX2, при больших титрах с протеем OXK, 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 влагалищных оболочек яичек, 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, 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. BJ90* и *R. heilongjiangensis*.

В 80-е и 90-е годы XX столетия были продолжены исследования по выделению и изучению биологических (Ястребов и др., 1981; Фонякова и др., 1983; Рудаков и др., 1988, 1996, 2001; Решетникова, Макарова, 1989, и др.) и, в дальнейшем, молекулярно-генетических (Балаева и др., 1993; *Balaeva et al.*, 1996; Шпынов 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 монографии. 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, 1971; Рудаков и др., 1990; Рудаков, 1994). Не идентифицированные генетическими методами штаммы *R. sibirica* выделены из клещей *D. reticulatus* в Тульской области, эпидемически очаг не проявлялся (Коршунова 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. slovaca*. Эта риккетсия была описа-

на как самостоятельный вид позднее (Brezina R. et al., 1969). В связи с выраженными антигенными связями с *R. sibirica* существовало мнение о *R. slovaca* как о вероятном сероваре *R. sibirica* (Макарова, 1979). Единственный выделенный в России д. м. н. М. С. Шайманом в 1969 г. штамм *R. slovaca,* находившейся в коллекции ФГУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» по результатам фенотипической идентификации как штамм *R. sibirica.*

На ряде территорий Европы и в Армении установлено распространение близкого (как ранее считалось) к *R. sibirica* возбудителя – *R. slovaca* (Brezina et al., 1969; Schramek, 1974; Tarasevich et al., 1976, а, б; Rehacek et al., 1977, и др.). Позднее установлено распространение этого возбудителя и в Крыму (Beati et al., 1992). Имеющиеся к тому времени косвенные данные не исключали также вероятности циркуляции *R. slovaca* и на территории России (Rehacek, Tarasevich, 1988).

В 2001 г. 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 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 (Шпынов 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 неясен вопрос о западной границе распространения возбудителя клещевого риккетсиоза и восточной – *R. slovaca.* Вероятна одновременная циркуляция обоих возбудителей в Зауралье и на юге Западной Сибири, что требует отдельного изучения. Одновременно отметим отсутствие доказательств выявления на территории 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 гг. (Tarasevich et al., 1991; Тарасевич, 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, Тарасевич, 1989; Макарова и др., 1994, а, б; Raoult, 1992; Eremeeva, 1993, и др.).

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

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* (штамм «Казахстан») была генотипирована в клещах Haemaphysalis punctata из Алма-Атинской области Казахстана (Shpynov 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 и др., 2006; Рудаков 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 (Shpynov et al., 2003). Изолировано на культурах клеток Vero 14 штаммов, восемь из них депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур (Рудаков и др., 2006).

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

К настоящему времени указанные генотипы описаны как новый вид риккетсий группы КПЛ *Rickettsia raoultii sp. nov. (Mediannikov 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 и др., 2003, 2004, 2005; Parola et al., 2009; Oteo et al., 2006; Selmi et al., 2009; Sreter-Lancz et al., 2006; Dautel et al., 2006; Chmielewski et al., 2009; Vitorino et al., 2007; Sarih et al., 2008).

Патогенность этих генотипов риккетсий для человека окончательно не установлена, однако в последние годы выяснена их вероят-

ная 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 et al., 2006; Parola 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 et al., 2006). Девять штаммов *Rickettsia raoultii* депонировано во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

Совокупность изложенных данных позволяет согласиться с мнением Ю. С. Балашова и А. Б. Дайтера (1973) о незавершенности изучения ареала *R. sibirica* и первостепенной важности этой задачи. В связи с уточнением таксономического положения риккетсий группы КПЛ возможно изменение представлений о распространении и значении в инфекционной патологии *R. sibirica* и близких к ней риккетсий группы КПЛ в Евразии.

ЭКОЛОГИЯ И ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ РИККЕТСИЙ

Термин «риккетсии», введенный H. da Rocha-Lima (1916) в честь американского исследователя H. T. Ricketts, объединяет обширную группу грамотрицательных 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).

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. Митохондрии и современные риккетсии имеют ряд общих свойств (структура генома, морфология, аэробный тип дыхания и особенности метаболизма).

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 и его школы. Существенный вклад в развитие риккетсиологии в нашей стране внесла академик РАМН Ирина Владимировна Тарасевич.

Порядок *Rickettsiales* класса *Proteobacteria* домена *Bacteria* объединяет α1-протеобактерии двух родов семейства *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*) и четырех родов вновь организованного семейства *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma, Ehrlichia, Neorickettsia, Wolbachia*).

Семейство *Rickettsiaceae*

Семейство включает представителей двух родов – *Rickettsia* и *Orientia*. Среди микроорганизмов порядка Rickettsiales особое место занимают представители рода ***Rickettsia*** в связи с их эволюционным

родством с митохондриями эукариотов. В составе рода традиционно выделяли две группы – КПЛ и сыпного тифа (СТ). Содержание Г + Ц в ДНК исследованных видов – 30–32,5 мол. %. Типовой вид – *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima, 1916 (риккетсия Провачека).

Изначально таксономия и классификация риккетсий основывалась на изучении фенотипических характеристик. Учитывали морфологические и тинкториальные свойства, внутриклеточную локализацию, температурный оптимум культивирования в развивающихся куриных эмбрионах, восприимчивость лабораторных животных (морские свинки, белые мыши), антигенные характеристики, а также географическое распространение и специфические связи с переносчиками. В таблице 1 представлены основные дифференциальные признаки представителей трех основных групп видов (рода *Rickettsia* и *Orientia*).

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. slovaca* (1998), *R. tamurae* (2006). *R. monacensis* была описана как вид в 2002 г. (J. Simser et al.), но в официальный перечень пока не включена.

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 «ancestra» группа, предшествующая разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ (рис. 1).

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*. 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 (7) – *R. aeschlimannii, R. africae, R. slovaca, R. parkeri, R. monacensis, R. helvetica, R. raoultii*, риккетсии с недоказанной патогенностью для человека (8) – *R. andeanae, R. asiatica, R. hoogstraalii, R. massiliae, R. montanensis, R. peacockii, R. rhipicephali,*

Таблица 1

Дифференциация групп видов семейства *Rickettsiaceae*

Группа	**Группа сыпного тифа рода Rickettsia**	**Группа пятнистой лихорадки рода Rickettsia**	**Род Orientia**
Виды (не включены R. canadensis и R. parkeri)	1. R. prowazekii 2. R. typhi	3. R. rickettsii 4. R. sibirica 5. R. conorii 6. R. australis 7. R. akari	8. O. trutsugamushi
1. Внутриклеточная локализация			
– цитоплазма	+	+	+
– ядро	–	+	–
2. Культивирование в куриных эмбрионах (оптим. t^0 С)	35	32-24	35
max 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)	
– групповой, удовлетворительно	+	+	–
– групповой, неудовлетворит.	–	–	+
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.*

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, 8 видов с недоказанной патогенностью и как минимум семь кандидатов в новые виды, из них два – с доказанной патогенностью для человека.

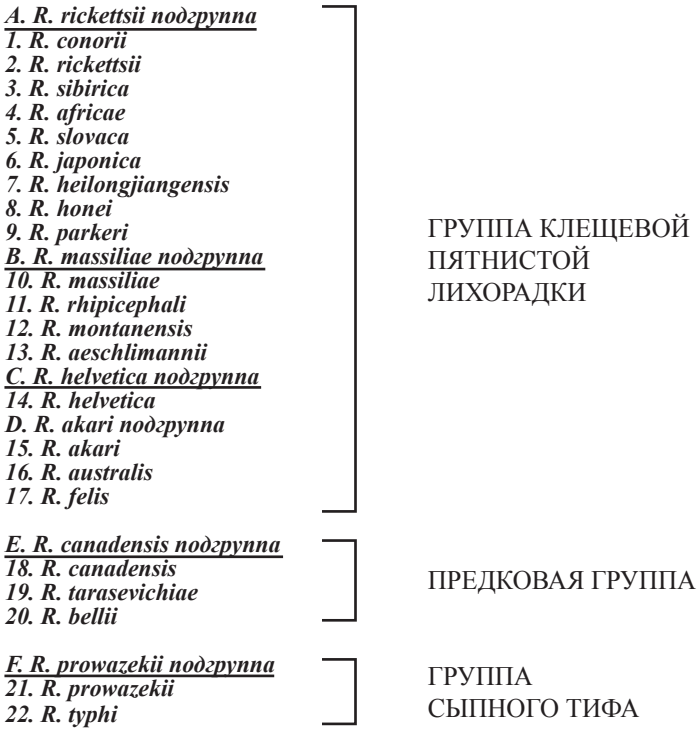


Рис. 1. Основные виды и подгруппы рода Rickettsia

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 отличаются между собой по антигенной структуре больше, чем *R. prowazekii* от *R. typhi*. Ориенции не имеют антигенных связей с риккетсиями групп КПЛ и сыпного тифа.

Патогенные риккетсии по существующей таксономии отнесены в царстве прокариотов к отделу Gracilicutes, классу Proteobacteria, порядку Rickettsiales, семейству Rickettsiaceae, включающему рода Rickettsia (группы сыпного тифа и клещевых пятнистых лихорадок) и Orientia.

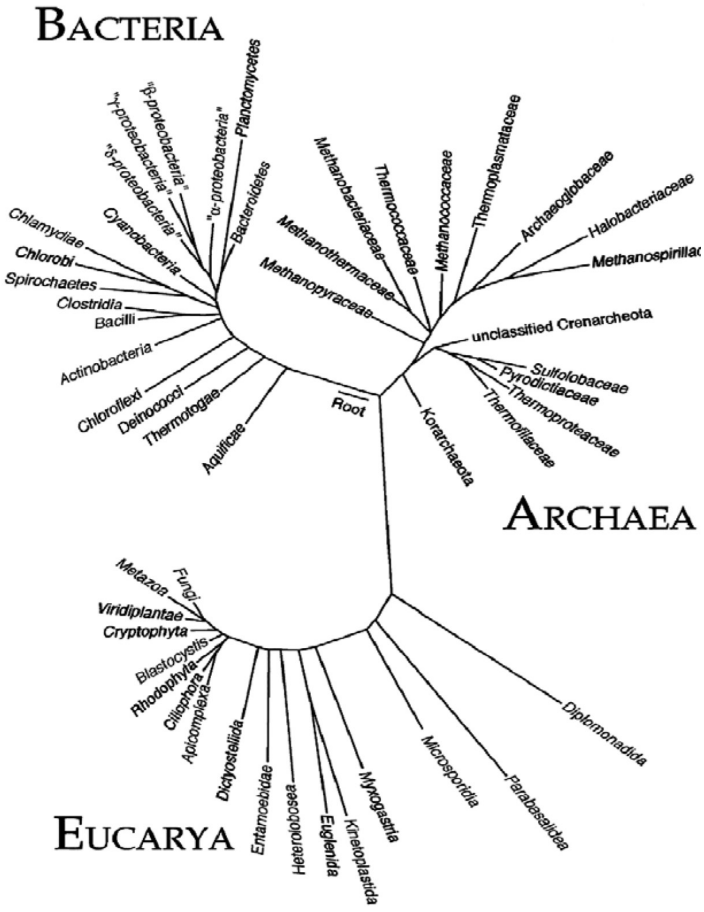


Рис. 2. Универсальное филогенетическое древо, основанное на сравнении секвенсов малой субъединицы рРНК

Таксономия *Rickettsiales*

Изучение структуры генов рРНК позволило провести разделение клеточных форм жизни на три домена (царства) – *Archaea, Eukaria* и *Bacteria* (Woese et al., 1990). Только среди представителей царства *Archaea* к настоящему времени не выявлено представителей, вызывающих заболевания человека (рис. 2) (Pace, 1997; Eckburg, 2003).

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 филюм) и царство (или империя) (табл. 2). Разряды подтриба и триба выведены из употребления. Категории тип (или филюм) и царство (или империя) не поддерживаются *«Rules Bacteriological Code»* (1990 Revision) (Lapage et al., 1992).

Таблица 2

Номенклатура риккетсий

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

В настоящее время два домена (domain) прокариот подразделены на 26 типов (филий), 2 из которых находятся в пределах Archaea и 24 типа образуют домен Bacteria.

Тип *Proteobacteria (Phylum BXII)* состоит из 5 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 3 семейств.

Order III. Rhodobacterales состоит из 1 семейства, включающего 33 рода.

Order IV. Sphingomonadales представлен 1 семейством, состоящим из 12 родов.

Order V. Caulobacterales образован 4 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 3 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*). Также в него включено 6 родов с неопределенном местоположением *(Caedibacter, Lyticum, «Odyssella», Pseudocaedibacter, Symbiotes* и *Tectibacter)* (табл. 3).

Таблица 3

Семейства и рода, составляющие порядок Rickettsiales

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

Идентификация филогенетического положения прокариот, в том числе «некультивируемых», развивается на основе изучения нуклеотидных последовательностей 16S рибосомальной РНК. 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 филогенетической 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 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-подклассе Proteobacteria, однако реклассификация коснулась некоторых родов, его представляющих, 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-подгруппу *Proteobacteria* (Weisburg et al., 1989; Roux et al., 1997). Далее рода *Rochalimaea* и *Grahamella* были перемещены в род *Bartonella,* который был убран из порядка *Rickettsiales* (Brenner et al., 1993; Birtles 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 группы КТ (с единственным представителем *R. tsutsugamushi*) (Weiss and Moulder, 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 КТ, являвшейся достаточно удаленной, оправдала дальнейшее перемещение в новый род Orientia как *O. tsutsugamushi* (Tamura et al., 1995). В дополнение к этому предложено создать новую группу внутри рода *Rickettsia,* включая *R. canadensis, R. bellii* и AB bacterium (Stochard and Fuerst, 1995).

Однако настоящая таксономическая классификация является дискуссионной и не окончательной. Ряд исследователей (Fuxelius et al., 2007; Gillespie et al., 2007; 2008) на основании анализа полноразмерных геномов выделяет в роде *Rickettsia* 4 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, Raoult; 1997; Roux et al., 1997; Fournier et al., 1998; Roux and Raoult, 2000; Sekeyova et al., 2001).

Ген, кодирующий 16S рРНК, является первым геном, секвенированным в риккетсиальном геноме. Поскольку этот панбактериальный ген присутствует у всех прокариотов, определение его первичной структуры позволяет изучать степень гомологии микроорганизмов, строить филогенетические древа 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, Raoult, 1997, Roux 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 (рис. 3).

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 в обеспечении важнейших биосинтетических метаболитов. Изучение нуклеотидных последовательностей гена *gltA* и дальнейший филогенетический анализ среди представителей родов *Rickettsia*

(Roux et al., 1997), *Ehrlichia* (Inokuma et al., 2001) и *Bartonella* (Birtles et al., 1995; Joblet et al., 1995) показали более высокую вариабельность этого гена, чем гена 16S рРНК. Следовательно, этот 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. 4) (Raoult, Roux, 1997). Применение гена *ompA* наиболее оправдано 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 and Fuerst, 1995). В то же время результаты сравнения этих нуклеотидных последовательностей подтвердили, что *R. canadensis, R. bellii* и AB bacterium располагаются в эволюционном отношении за пределами обеих – СТ и КПЛ – групп и появились до разделения риккетсий на эти две группы, что согласуется 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 с гамазовыми клещами *R. akari* филогенетически близки 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, № 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* (190 КД) и *rOmpB* (120 КД), *PS 120* (термостабильный цитоплазменный белок) соответственно. Конкретные критерии для дифференциации риккетсий на уровне рода, вида и группы приведены в работе Fournier et al. (2003) (рис. 4). Эти критерии могут быть использованы для официального описания риккетсии как нового вида только при наличии изученных изолятов (Raoult 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.*

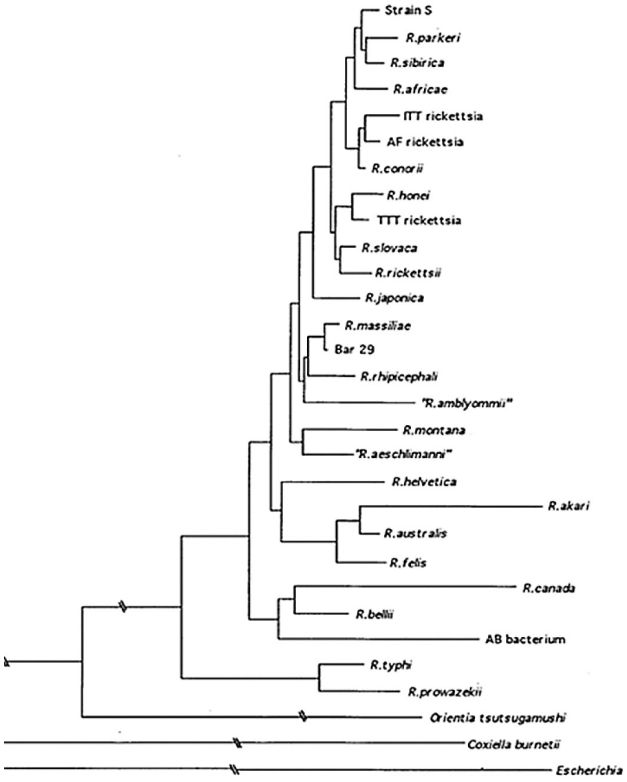


Рис. 3. Филогенетическое древо, построенное при изучении 16S рРНК представителей рода Rickettsia при использовании методов ближайшего соседа и максимального подобия. Нуклеотидные последовательности получены из GenBank

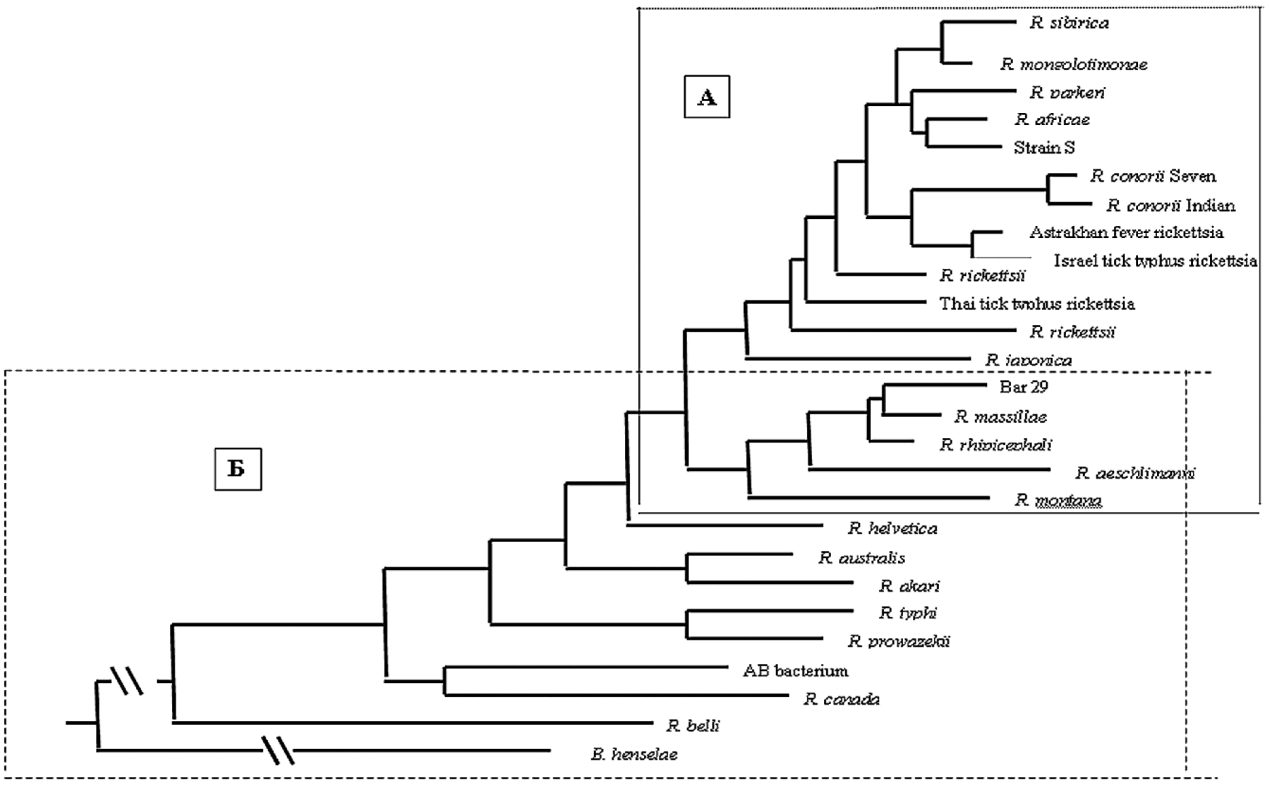


Рис. 4. Дендрограмма представителей рода Rickettsia при изучении генов ompA (А) и gltA (Б) (Raoult D., Roux V., 1997)

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 ре-ассоциация (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, Raoult, 1995; Roux et al., 1997; Fournier et al., 1998, Roux, Raoult, 2000; Sekeyova 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 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, 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. (рис. 6). 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.».

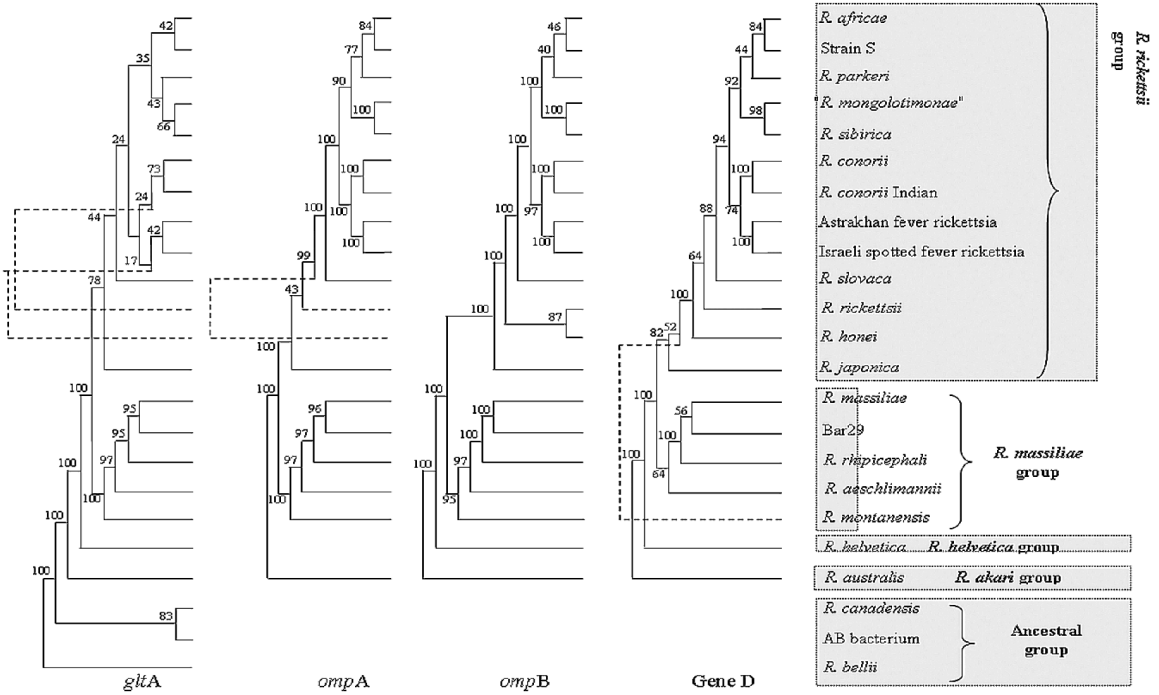


Рис. 5. Результаты сравнения множественного секвенирования генов в таксономии риккетсий (Fournier P.-E. et al., 2003)

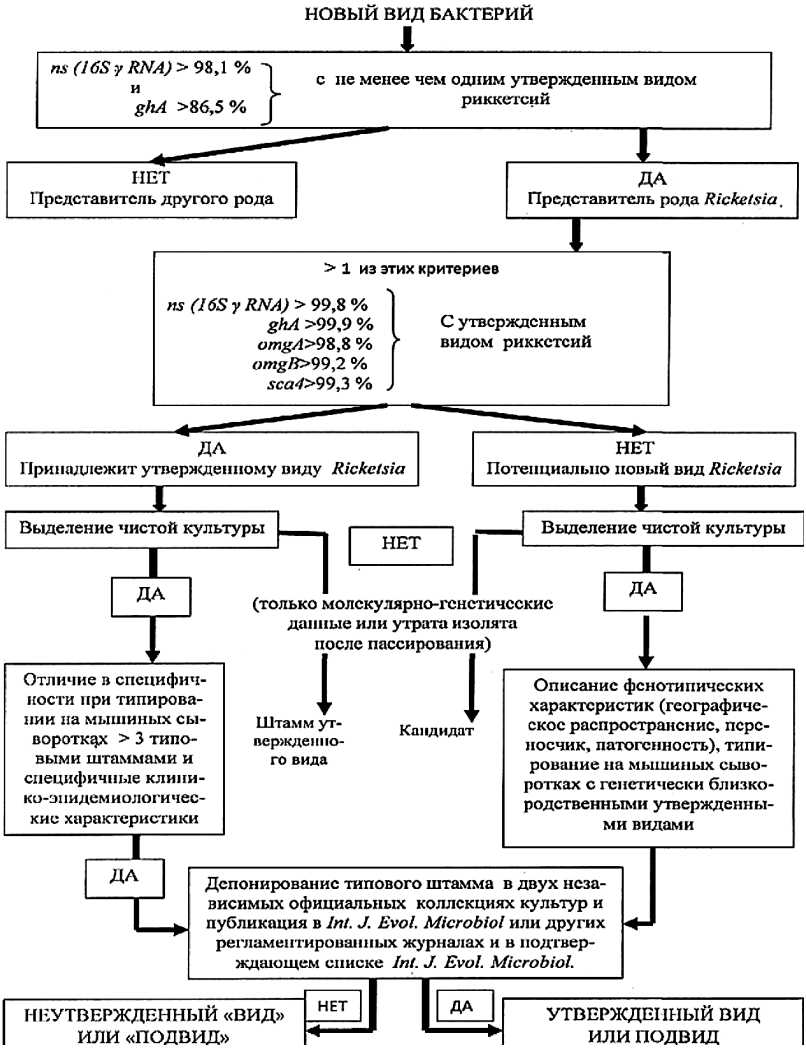


Рис. 6. Таксономическая схема для классификации риккетсий до уровня рода и вида

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОДА RICKETTSIA (DA ROCHA-LIMA, 1916)

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

Риккетсии – грамотрицательные микроорганизмы, они плохо окрашиваются обычными анилиновыми красителями. Удерживают основной фуксин при окрашивании по методу Gimenez (1964). В России наиболее часто применяют модификацию окраски по П. Ф. Здродовскому, рекомендовавшему в связи с наличием большого количества липидов использование карболового фуксина. При этом риккетсии окрашиваются в ярко-розовый или рубиново-красный цвет, цитоплазма клеток – в голубой цвет, ядра клеток – в синий.

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.

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 жгутикоподобных образований у *R. sibirica* и *R. conorii*, возможно, связана подвижность (Кокорин и Гудима, 1968). В настоящее время подвижность риккетсий связывают с наличием «актиновых хвостов».

У ряда видов риккетсий отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм (Гудима, 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 ммк. 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 ее 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 ммк), утолщенной (100–110 А) клеточной стенкой, концентрированными цитоплазмой и нуклеоидом.

Устойчивость к факторам внешней среды. Риккетсии малоустойчивы к нагреванию. Быстро инактивируются даже при 56 градусах Цельсия (не более 30 минут), при 80˚ С – в течение 1 минуты, при кипячении – практически мгновенно. Риккетсии нестабильны, когда отделены от компонентов клеток хозяина. Они более стабильны в средах с белками молока, альбумином плазмы, сахарозой, фосфатом калия, глутаматом, что используется при лиофильном высушивании культур. Риккетсии инактивируются различными дезинфицирующими средствами – 0,5 %-ным раствором формалина – в течение 30 минут, 0,5 %-ным раствором фенола. Быстро погибают под действием жирорастворителей (спирта, эфира, хлороформа).

Будучи облигатными внутриклеточными паразитами, риккетсии, тем не менее, хорошо адаптированы к окружающим условиям. Наиболее длительно риккетсии сохраняются в высушенном состоянии и при низких температурах. Яичные культуры риккетсий в лиофилизированном состоянии при температуре + 4˚ С можно сохранять в течение нескольких лет, наиболее эффективно хранение риккетсиальных культур при низких температурах (лучше – при –70˚ С в низкотемпературном холодильнике, наиболее оптимально – в жидком азоте в сосудах Дьюара).

Вместе с тем риккетсии Провачека длительно сохраняются в экскрементах переносчика (платяных вшей) при комнатной температуре (до 233 дней). Длительное сохранение риккетсий группы КПЛ в клещах и особенно риккетсий Провачека в фекалиях вшей может иметь значение в заражении людей путем контаминации содержащих риккетсии фекалий переносчиков при расчесах или аэрогенным путем (реже).

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* OX2 реагируют в реакции агглютинации с сыворотками больных риккетсиозами группы КПЛ, за исключением пятнистой лихорадки Скалистых гор, антигены *Proteus vulgaris* OX19 взаимодействуют с сыворотками крови больных риккетсиозами группы СТ и пятнистой лихорадки 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* OXK, выявляемые в реакции Вейля–Феликса (РА).

Дифференциация риккетсий группы КПЛ ранее базировалась преимущественно на учете их токсических свойств (Bell et Stonner, 1960; Lackman et al., 1965), а также использовании иммунных мышиных сывороток для идентификации риккетсий (Pinkens, 1965). Токсические субстанции риккетсий группы сыпного тифа являются термолабильными 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 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 додецилсульфатом натрия (SDS-page), позволила относить изучаемые штаммы к отдельным видам риккетсий группы КПЛ. Штаммы риккетсий одних и тех же видов оказались идентичными эталонным для видов штаммам (Eisemann, Osterman, 1976; Pedersen, Walters, 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, Hackstadt, 1991).

Метод непрямого иммунофлюоресцентного серотипирования с мышиными сыворотками был разработан в 1978 г. и являлся на протяжении более чем 10 лет эталонным методом для идентификации риккетсий группы КПЛ (Philip 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 этих 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, Moulder, 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). Образуют 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, Waddel, 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 ее присутствии ингибируется цитратсинтаза – ключевой фермент цикла Кребса, что сопровождается снижением катаболизма глютаминовой кислоты. При выходе риккетсий из клеток в условиях дефицита АТФ активность цитратсинтазы усиливается, что ведет к активации цикла Кребса и генерации эндогенной риккетсиальной АТФ.

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

Риккетсии относятся к аэробам. Окисление осуществляется по циклу Кребса с образованием цитрата, углекислого газа и переаминированием глютаминовой кислоты в аспарагиновую 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 св ободно, без окружения паразитофорной вакуолью. Этим они отличаются от коксиелл 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, насекомоядных, сумчатых, копытных, птиц.

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. 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. slovaca, R. helvetica, R. honei, R. africae, 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 ее потомству через яйца), низкая культивируемость на биологических моделях (особенно морских свинках), отсутствие накопления на куриных эмбрионах.

Таблица 4

Патогенность известных к настоящему времени риккетсий

Риккетсии группы КПЛ	Риккетсии группы СТ	Не классифицированные риккетсии
Классические патогены 1. *Rickettsia rickettsii* 2. *Rickettsia conorii* 3. *Rickettsia sibirica* 4. *Rickettsia australis* 5. *Rickettsia japonica* 6. *Rickettsia akari* **Новые патогены** 7. *Rickettsia slovaca* 8. *Rickettsia helvetica* 9. *Rickettsia honei* 10. *Rickettsia africae* 11. *R.hoogstraalii* 12. *Rickettsia aeschlimannii* 13. *Rickettsia heilongjiangensis* 14. *Rickettsia felis* 15. *Rickettsia raoultii* 16. *Rickettsia parkeri* **С неизвестной патогенностью** 17. *Rickettsia montanensis* 18. *Rickettsia rhipicephali* 19. *Rickettsia massiliae* 20. *Rickettsia peacockii*	**Классические патогены** 1. *Rickettsia prowazekii* 2. *Rickettsia typhi*	**Новые патогены** 1. *R. canadensis* **Симбионты эукариотических клеток членистоногих** 2. *R. tarasevichiae* 3. *Rickettsia amblyommii* 4. *Rickettsia bellii* 5. *Rickettsia cooleyi* **Симбионты других эукариотических клеток** 6. *male-killing Rickettsia from Adalia bipunctata* 7. *male-killing Rickettsia from Adalia decempunctata* 8. *papaya bunchy top disease rickettsia* 9. *Rickettsia sp. PAR (pea aphid rickettsia)* 10. *Rickettsia endosymbiont of Hemicrepsis marginata* 11. *Rickettsia endosymbiont of Torix tagoi*

Наибольший интерес представляют риккетсии, не относящиеся к группам КПЛ и СТ, среди которых описаны эндоцитобионты клеток насекомых – *Adalia bipunctata bacteria* (*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 5

Иксодовые клещи – хозяева риккетсий

Подсемейства клещей	Виды клещей	Виды и генотипы риккетсий
Ixodinae	*Ixodes ricinus*	*R.helvetica, IRS3, IRS4, R.monacensis*
	Ixodes persulcatus	*R.helvetica, R.tarasevichiae*
	Ixodes monospinosus	*R.helvetica*
	Ixodes ovatus	*R.japonica, R. helvetica, R.asiatica*
	Ixodes granulatus	*Thai tick typhus strain TT-118, R. honei, R. thailandii*
	Ixodes holocyclus	*R.australis*
	Ixodes tasmani	*R.australis*
Amblyomminae	*Amblyomma maculatum*	*R.parkeri*
	Amblyomma americanum	*«R.amblyommii», R.texiana, R.sp. AaR/So Carolina, R.parkeri*
	Amblyomma cajennens	*R.rickettsii, R.honei, «R.amblyommii»*
	Amblyomma variegatum	*R.africae*
	Amblyomma hebraeum	*R.africae*
	A.testudinarium	*R.tamurae*
	Amblyomma aureolatum	*R.rickettsii*
	Amblyomma triste	*R.parkeri*
	Amblyomma lepidum	
Haemaphysalinae	*Haemaphysalis concinna*	*R.sibirica, R.heilongjiangensis*
	Haemaphysalis yeni	*R.sibirica*
	Haemaphysalis punctata	*R.aeschlimannii*
	Haemaphysalis leporispalustris	*R.canadensis, R.bellii*
	Haemaphysalis longicornis	*R.japonica*
	Haemaphysalis flava	*R. japonica*
	Haemaphysalis leachii	*R. conorii conorii, R. conorii indica*
	Haemaphysalis simus	*R. conorii conorii*
	Haemaphysalis punctaleachii	*R. conorii conorii*
	Haemaphysalis novaeguineae	*R. honei marmionii*

Окончание табл. 5

Подсемейства клещей	**Виды клещей**	**Виды и генотипы риккетсий**
Hyalomminae	*Hyalomma asiaticum*	*R. mongolotimonae*
	Hyalomma truncatum	*R. mongolotimonae*
	Hyalomma marginatum	*R. aeschlimannii*
Rhipicephalinae	*Dermacentor andersoni*	*R. rickettsii, R. rhipicephali, R. montanensis, R. peacockii, R. bellii, R. sp. DaE100R*
	Dermacentor variabilis	*R. rickettsii, R. montanensis, R. bellii, R. rhipicephali*
	Dermacentor occidentalis	*R. rhipicephali, R. bellii*
	Dermacentor parumapertis	*R. bellii*
	Dermacentor albipictus	*R. bellii*
	Dermacentor nuttalli	*R. sibirica,R.raoultii*
	Dermacentor marginatus	*R.sibirica, R. slovaca, R.raoultii*
	Dermacentor silvarum	*R. sibirica,R.raoultii, R. heilongjiangensis*
	Dermacentor reticulatus	*R. sibirica, R. slovaca, R.raoultii*
	Dermacentor niveus	*R.raoultii*
	Dermacentor sinicus	*R. sibirica*
	Dermacentor taiwanensis	*R. japonica, R. sp. DT1*
	Rhipicephalus sanguineus	*R. rickettsii, R. conorii caspia, R. conorii conorii, strain S, Bar 29, R. conorii israelensis, R. massiliae, R. conorii indica, R. rhipicephali*
	Rhipicephalus pumillio	*R. conorii caspia, R.raoultii*
	Rhipicephalus sulcatus	*R. massiliae*
	Rhipicephalus mushamae	*R. massiliae*
	Rhipicephalus houlatus	*R. massiliae*
	Rhipicephalus appendiculatus	*R. aeschlimannii*
	Rhipicephalus turanicus	*R. massiliae*

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». Однако эволюционно близкими «родственниками» митохондрий являются апатогенные риккетсии, широко распространенные 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. 5).

Наибольшее значение в циркуляции патогенных для человека и непатогенных риккетсий принадлежит клещам родов *Dermacentor* (*R. sibirica, R. slovaca, 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*, подродами *Serdjukovia* (*D. nuttalli, D. marginatus, D. silvarum) и Dermacentor s. str.* (*D. andersoni, D. variabilis*) соответственно. Эти подроды и подрод *Asiacentor* более тесно связаны, чем два других – *Indocentor и Amblyocentor*.

В соответствии с мнением Б. Н. Померанцева и Г. В. Колонина 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.

Риккетсиозы группы КПЛ – природно-очаговые инфекции. В качестве переносчиков возбудителя КР наибольшее значение имеют

клещи подрода *Serdjukovia* рода *Dermacentor* (*D. nuttalli, D. marginatus, D. silvarum*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*). Генетически верифицированные штаммы *R. sibirica* выделены методом биопроб на морских свинках и (или) куриных эмбрионах из клещей *D. marginatus* и *D. reticulatus* (Западная Сибирь), *D. nuttalli* (горные степи и лесостепи Сибири), *D. silvarum* и *H. concinna* (Дальний Восток, некоторые территории юга Сибири), *I. persulcatus* (Новосибирская область, Республика Алтай), из крови больных с диагнозом «клещевой риккетсиоз» (Шпынов и др., 2006).

Генетическая 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 видов 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 штамма *«Sheila Smith» – 1379*.

Процент кодирующей ДНК варьирует от 67 у *R. peacockii str. Rustic* до 84 % у *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.

К настоящему времени имеются данные о наличии плазмид у некоторых видов риккетсий, и их нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank (*R. massiliae MTU5, 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. Риккетсии – особая экологическая группа облигатных внутриклеточных прокариотических микроорганизмов, имеющих ряд отличий от классических бактерий в паразито-хозяинных 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, обусловливающих 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 А2 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.

Клинические проявления в связи с особенностями инфекционного процесса. Заражение людей риккетсиями группы КПЛ обусловлено присасыванием клещей-переносчиков определенных видов. Во входных воротах (на месте присасывания) при большинстве риккетсиозов группы КПЛ (кроме пятнистой лихорадки Скалистых гор) происходит размножение возбудителя в эпителиальных клетках с формированием первичного аффекта. Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангоитом и регионарным лимфаденитом. Дальнейшее гематогенное распространение возбу-

дителя сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов, в том числе формированием различной выраженности эндоваскулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи (сыпь). Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (главным образом в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких) и сосудорасширяющим действием токсических субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения. Имеет место поражение сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, капилляров и артериол с развитием десквамативно-пролиферативного тромбоваскулита и образованием специфических гранулем в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. По образному выражению К. М. Лобана с соавторами, «площадь, занимаемая выстилающими сосуды человека и животных эндотелиоцитами, можно представить как «идеальный» монослой клеточной культуры в автономном режиме саморегуляции и питания».

Высказывается мнение о возможности не только длительной персистенции риккетсий в организме переболевшего, но и, с учетом ангиотропизма риккетсий, развития различной сердечно-сосудистой патологии через годы после перенесенного риккетсиоза. Для некоторых риккетсиозов характерно возникновение рецидивов инфекции, что особенно характерно для *R. prowazekii* (болезнь Брилля–Цинссера – рецидив сыпного тифа через месяцы – годы после перенесенного сыпного тифа). Риккетсии осуществляют специфический лигандно-рецепторный контакт с плазматическими мембранами различных по функциям клеток – эритроцитами, клетками млекопитающих и человека, не являющимися профессиональными фагоцитами (прежде всего эндотелиальными клетками сосудов), а также фагоцитирующими клетками.

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

в распространении возбудителя, размножение риккетсий в макрофагах тормозится антителами и интерферонами.

Основные нозологические формы и особенности клинического и эпидемиологического проявления риккетсиозов. 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 100 %-ную 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 ее 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 больной 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-пете-

хиальной 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 больного 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 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 в Австралии, бассейнах Средиземного, Черного и Каспийского морей, в Закавказье. Человек может заражаться трансмиссивным, алиментарным или аэрогенным путем. У переболевших лиц развивается стойкий антитоксический 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 тифа (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. BJ-90, R. sibirica subsp. mongolotimonae.* На территории России доказано наличие первых двух подвидов, причем *R. sibirica subsp. BJ-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. Медянниковым 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 – 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 по-

дошвах 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. aegiptium*), *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. caspii* – 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 аффект выявлялся редко и с трудом, отмечается выраженная пятнисто-розеолезно-папулезная или геморрагическая сыпь. Для лабораторной диагностики 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–Цинссера).

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

В развитии специфической невосприимчивости ведущее значение имеет клеточный иммунитет в виде гиперчувствительности замедленного типа, выявляемой с помощью внутрикожных аллергических проб (в настоящее время не применяют) или методов аллергодиагностики in vitro – реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на специфические риккетсиальные аллергены.

Эколого-эпидемиологическая характеристика. 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 передается различными видами иксодовых клещей, возбудитель везикулезного (осповидного) риккетсиоза *R. akari* – гамазовыми клещами *Allodermanyssus sanguineus* – гнездово-норными 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 на сопредельных территориях позволяет отнести его к группе возвращающихся (reemerging – англ.) инфекций.

К настоящему времени установлено, что на территории России и Казахстана циркулирует не менее 8 видов риккетсий – *R. sibirica* (*R. sibirica subsp. sibirica* и *R. sibirica subsp. BJ-90*), *R. slovaca, 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, a 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 блошиные 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. ausrtalis*, 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 (*Ornitonyssus 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. В такой цикл вовлечены белки-летяги *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-летяги), 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 %-ной гибели инфицированной популяции переносчика (несовершенная адаптация).

Эпидемический сыпной тиф представляет 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 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 дефибринированную 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 иммуноглобулиновым диагностикумом 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 %-ной суспензии 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 влагалищных 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 ана-

лиза антигенной структуры риккетсий чаще используют гипоиммунные сыворотки белых мышей и корпускулярные антигены.

При пассажах штаммов риккетсий на морских свинках наиболее часто используют 10 %-ные 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 %-ными 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 коксиелл. 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, селезенок, 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 коксиелл 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 является +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 3 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 1 мл. В качестве питательной среды используют среду Игла МЕМ с двойным набором аминокислот, к общему объему добавляют до 10 % эмбриональной сыворотки.

Подготовленные флаконы заражают 10 %-ной риккетсиальной суспензией в объеме 0,5 мл на флакон. Зараженные флаконы центрифугируют при 800 об./мин при температуре $+22^0$ С в течение 30 мин, после центрифугирования во все флаконы добавляют среду поддержки (Игла МЕМ с добавлением эмбриональной сыворотки до 10 %) в объеме 1,5 мл на флакон. Флаконы с зараженными клетками культивируют в углекислотном термостате при температуре $+35,6^0$ С в течение 8 суток.

После завершения инкубации все флаконы подвергают замораживанию в низкотемпературном холодильнике на -20^0 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 криопробирках в низкотемпературном холодильнике. Инфицированность и стерильность культуры клеток определяют в мазках, окрашивая их по Романовскому–Гимза и методом флюоресцирующих 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. Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и освобождением микроорганизмов с распространением инфекции на соседние клетки.

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

Методы выделения и последующей идентификации риккетсий требуют специальной подготовки, соблюдения режимных требований (возбудители 2–3-й группы патогенности). К возбудителям 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. Голиневич (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 мышиных 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 и 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. Комплементсвязывающие 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 ренографиночищенных антигенов для сенсибилизации 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 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 раздельно 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 перекрестнореагирующие антитела направлены против ЛПС и относятся к *IgM*-антителам, IgG-антитела образуются как к ЛПС, так и к 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 *C. burnetii* фазы 2; антитела к антигену фазы 1 преобладают при формировании хронического течения.

Молекулярно-биологические методы изучения и идентификации риккетсий. 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 биомасс 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 1, 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 et al*.,

1991). Установлена гетерогенность вида *R. conorii*. Используя праймеры, амплифицирующие 532 первых основания и ферментативное расщепление с помощью эндонуклеаз Pst 1 и Rsa 1, можно дифференцировать все изученные риккетсии группы КПЛ, за исключением *R. africae* и *R. parkeri* (Eremeeva 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 lymphoadenopathy – «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, Fuerst, 1995; Roux, Raoult, 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 %-ный уровень гомологии ДНК (Wayne 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, 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 против риккетсий в клеточных системах. Отмечена чувствительность риккетсий к тетрациклинам, хлорамфениколу (левомицетину), из макролидов – к джозамицину и кларитромицину. Все изученные виды оказались чувствительными к фторхинолонам (офлаксоцину, перфоксацину, спарфлоксацину, ципрофлоксацину). 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. 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 2 капсулах в сутки для взрослого) при острых формах риккетсиозов и лихорадки цуцугамуши является эффективным и позволяет нормализовать температуру и улучшить состояние больного в течение 36–96 часов с начала лечения. В связи с возможностью длительной персистенции риккетсий и ориенций лечение необходимо продолжать 2–3 дня после нормализации температуры.

Разработана и применяется живая сыпнотифозная вакцина. Однако наибольшее значение в профилактике СТ имеют 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 et al., 1994; Roux and Raoult, 1999; Emelyanov and Sinitsyn, 1999; Rydkina et al., 2000*). Между относящимися к группе облигатных внутриклеточных паразитов риккетсиями и хламидиями оказались такие разные с точки зрения фенотипических представлений рода, как коксиеллы, франциселлы, легионеллы, бруцеллы, эрлихии, 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, полузамкнутой и открытой) соответствуют и три типа паразитизма – облигатный (большинство представителей экологической группы эндоцитобионтов – риккетсии, хламидии, коксиеллы, эрлихии), факультативный (более характерен для бартонелл, франциселл) 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 et al., 1994; Emelyanov and Sinitsin, 1999; Емельянов, 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 специфичными для отдельных родов и видов микроорганизмов. Все бактерии – эндоцитобионты являются внутрифагоцитарными паразитами, часто имеют тропность к определенным клеткам кроветворного 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 энергозависимыми от клетки-хозяина паразита, то у риккетсий имеются и собственные системы синтеза АТФ.

Клетками-мишенями для возбудителя ГАЧ являются гранулоциты, моноцитарного эрлихиоза – моноциты, бартонелл – эритроциты, коксиелл и хламидий – эпителиальные клетки, для легионелл, бруцелл, франциселл – макрофаги, моноциты, нейтрофилы, для микоплазм и уреаплазм – 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 (коксиеллы). Для большинства эндоцитобионтов характерны антигенная мимикрия, наличие перекрестно реагирующих 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, 1978; Bourtzis, Braig H. B., 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 bacteria* (*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 переходит 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 выявлены в иксодовых клещах, изолированы с помощью культур клеток и воспроизведения естественного цикла метаморфоза иксодид, изучены 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 et al., 1999; Rydkina et al., 1999; Schpynov et al., 2003; Шпынов и др., 2005; Samoylenko et al., 2003, 2006; Mediannikov et al., 2008). Они характеризуются высокой адаптацией к иксодовым клещам, близкой к 100 % трансовариальной передачей, некультивируемостью на традиционных риккетсиологических моделях (особенно морских свинках 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 инфицированных 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. slovaca, 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, в Казахстане, Монголии и Китае, *R. africae* – возбудитель африканской клещевой лихорадки, *R. slovaca* – 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 клещево-

го 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. slovaca, R. helvetica, R. massiliae, R. conorii caspia* (возбудитель астраханской клещевой пятнистой лихорадки). Наиболее изучена *R. slovaca,* впервые выделенная в бывшей Чехословакии (Brezina et al., 1969; Schramek, 1974, и др.). В дальнейшем штаммы этого возбудителя выделены в Армении (Tarasevich et al., 1976; Rehacek et al., 1977), Австрии (Sixeet et al., 1973, Bazlikova et al., 1977), Германии (Rehacek et al., 1977; Liebich et al., 1978), Венгрии (Rehacek et al., 1979). В конце 80-х были получены косвенные данные, свидетельствующие также о вероятности циркуляции *R. slovaca* в европейской части России, Болгарии, Бельгии (Rehacek, Tarasevich, 1988). Недавно установлено распространение штаммов этого возбудителя во Франции, Швейцарии, в Крыму, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии (Beati et al., 1992; Oteo et al., 2006; Chmielewski et al., 2009; Selmi et al., 2009; Vitorino et al., 2007; Punda-Polic et al., 2002).

В последнее время *R. slovaca* рассматривается как агент лимфоаденопатии от присасывания клеща – синдрома TIBOLA: от «tick-borne lymphoadenopathy» (Lacos, Raoult, 1999). В 1997 году описан первый случай инфекционного заболевания, вызванного *R. slovaca* (Raoult, Berbis, Roux, 1997). В настоящее время в Европе подтверждены несколько случаев синдрома TIBOLA, связанных с *R. slovaca*, главным образом в Венгрии, Франции и Испании (Lacos, 1997; Ibarra et al., 2003; Komitova et al., 2003; Cazorla 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 и др., 1996, 1997; Rudakov 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 и др., 2001). В России

единственный штамм *R. slovaca* был выделен в Мокроусовском районе Курганской области (Зауралье) в 1969 году д. м. н. М. С. Шайманом из клещей *D. marginatus* (Шпынов 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 et al., 2004; Beninati et al., 2002; Dobec et al., 2009; Chmielewski et al., 2009; Sarih et al., 2008). Несмотря на то, что *R. helvetica* не была изолирована от больных людей, ее роль в инфекционной патологии человека предполагалась на основании результатов серологических и генетических методов. ДНК *R. helvetica* была обнаружена в образцах органов и тканей пациентов с перимиокардитом (летальный исход), неспецифической лихорадкой и саркоидозом (Nilsson et al., 1999; Fournier et al., 2000, 2004; Nilsson 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 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 и др., 2005; Нефедова 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 et al., 1987; Baccelar et al., 1995, и др.). Клещи рода *Rhipicephalus* являются вектором возбудителя израильской пятнистой лихорадки – «Israeli tick typhus rickettsia» (Goldwasser et al., 1974). Этиологический агент израильской пятнистой лихорадки – предполагаемый новый вид *R. Sharoni*, или *R. israeli* (Goldwasser et al., 1974; Gross et al., 1982; Sarov et al., 1987; Shaked et al., 1988; Roux, Raoult, 1992; Manor et al., 1992) – в результате проведенного молекулярно-биологического изучения окончательно был идентифицирован как *R. conorii* subsp. *israelensis* subsp. nov. (Zhu 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 et al., 1992, a, b; Drancourt et al., 1992; Babalis et al., 1994).

В европейской части России выделен и изучен этиологический агент астраханской клещевой пятнистой лихорадки (Макарова, Тарасевич, 1989; Drancourt et al., 1992; Raoult, 1992; Eremeeva et al., 1993, и др.). Показано, что по крайней мере четыре риккетсиальных генотипа группы КПЛ *(R. slovaca, R. conorii, R. sibirica* и штамм «S») распространены в регионах Черного и Каспийского морей (Balayeva et al., 1993; Eremeeva et al., 1993, a).

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 et al., 1999; Шпынов и др., 2003, 2004, 2005; Parola et al., 2009; Oteo et al., 2006; Selmi et al., 2009; Sreter-Lancz et al., 2006; Dautel et al., 2006; Chmielewski et al., 2009; Vitorino et al., 2007; Sarih 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 et al., 2006; Parola 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 et al., 2010).

Недавно описан новый вид риккетсий группы КПЛ *R. monacensis,* впервые изолированный в Германии из клещей *I. ricinus* (Simser 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 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, 1943; Бямбаа и др., 1979), Китай (Wang, Walker, 1987; Yu et al., 1993; Fan et al., 1999) и, вероятно, Пакистан (Robertson et al., 1970; Robertson, Wisseman, 1973).

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

В Японии установлена циркуляция 4 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 et al., 1985–1992; Uchiyama, Uchida, 1988; Yamamoto et al., 1988; Yu et al., 1989; Okada 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 et al., 2002). Японская пятнистая лихорадка, вызываемая *R. japonica*, может заканчиваться летальным исходом (Nomura et al., 2007; Wada et al., 2008). *R. helvetica* была обнаружена в клещах *I. monospinosus* и *I. persulcatus* (Fournier et al., 2002), *R. tamurae* была изолирована из *A. testudinarium* (Fournier 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 et al., 1999) и описана как новый вид в 2006 году (Fujita 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 5 генов (16S rRNA, gltA, ompA, ompB, sca4) идентифицирован как относящийся к *R. japonica* (Chung et al., 2006). Риккетсия, близкородственная *R. japonica*, изолирована из клещей *H. hystricis* в Таиланде (Takada et al., 2008). Новые штаммы (виды) риккетсий выявлены в Пакистане и Таиланде (Robertson et al., 1970; Robertson, Wisseman, 1973; Beati, Raoult, 1996).

Этиологическим агентом квинслендского клещевого тифа в Австралии является *R. australis*, передаваемая человеку через присасывание клещей *I. holocyclus.* Отличающийся от *R. australis* вид риккетсий группы КПЛ описан на Тасмании (острова Флиндерс). Эта риккетсия получила название *R. hohei,* ее переносчики изучены недостаточно (Steward, 1991; Baird et al., 1992; Stenos et al., 1992). Инфекция, этиологически связанная с *R. hohei,* встречается на Тасмании, на юго-востоке Австралии, а также в Таиланде и на Сицилии (Graves et al., 1993, 2006; Stenos et al., 1998; Jiang et al., 2005; Unsworth 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 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, 1975; Hattwick 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 et al., 1997). По антигенной структуре он оказался близок к группе сыпного тифа, однако дальнейшее изучение его молекулярно-генетических характеристик показало наибольшую близость к *R. akari* и *R. australis* (Radulovic et al., 1995; Azad et al., 1997; Walker et al., 1999; Bouyer 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 et al., 1946; Bustamante, Varela, 1947). В Бразилии выявление и идентификация местных случаев бразильской пятнистой лихорадки относится к 1931 г. Изоляция штаммов риккетсий группы КПЛ и их изучение современными методами не проводились, 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 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 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 et al., 2006; Silveira et al., 2007; Nava et al., 2008), в США – почти исключительно в клещах *A. maculatum* (Paddock et al., 2008; Sumner 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 et al., 2004; Whitman et al., 2007; Paddock et al., 2008; Cragum 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 et al., 1970; Wenzel 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 et al., 1992, 1994). Выделение риккетсий группы КПЛ из клещей *A. variegatum* в Эфиопии (Philip et al., 1966; Burgdorfer et al., 1973) и их идентификация как *R. africae* указывают на более широкий ареал этого возбудителя.

Заболевание, проявляющееся лихорадкой, генерализованной макуло-папулезной сыпью и развитием струпа, связанное с *R. aeschlimannii,* описано у туристов, вернувшихся из Африки (Pretorius, Birtles, 2002; Raoult 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 *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 et al., 1995; Punda-Polic et al., 2002; Fernandez-Soto et al., 2003; Matsumoto 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. slovaca* 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 et al., 1986; Parola, 2006; Sarih 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.

Экспериментальные методы изучения риккетсий в переносчиках. Риккетсии группы КПЛ являются сочленами трехчленных (хозяин – паразит – переносчик) паразитарных систем, особенность которых – наличие разных групп переносчиков и хозяев. Для понимания механизмов существования популяции паразита 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.

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 их экологических особенностей (в том числе взаимоотношений инфекционного агента с переносчиком и теплокровным хозяином). Появление значительного количества новых и возвращающихся инфекций (Рудаков 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, с клинико-эпидемиологическими особенностями инфекции. Одними из важнейших количественных показателей экологической специфичности вектора для инфекционного агента являются эффективность трансовариальной передачи и интенсивность размножения агента в организме вектора (Беклемишев, 1970).

Для культивирования риккетсий группы КПЛ, а также изучения трансовариальной 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.

Изучены 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, в 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 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. 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. Внутрь 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 и с помощью тонкой кисточки наносят на них клещей (по одной особи или пулами – до 25 личинок и до 5 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,* не культивируемых 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 показа-

теля до 89 % во втором поколении клещей), максимальный – 100 % – у *D. marginatus* генотипом RpA4. Уровень ТФП 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. 6).

Таблица 6

Эффективность трансовариальной (ТОП) и трансфазовой (ТФП) передачи и среднее количество риккетсий в поле зрения для различных штаммов *R. raoultii*

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

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. 7).

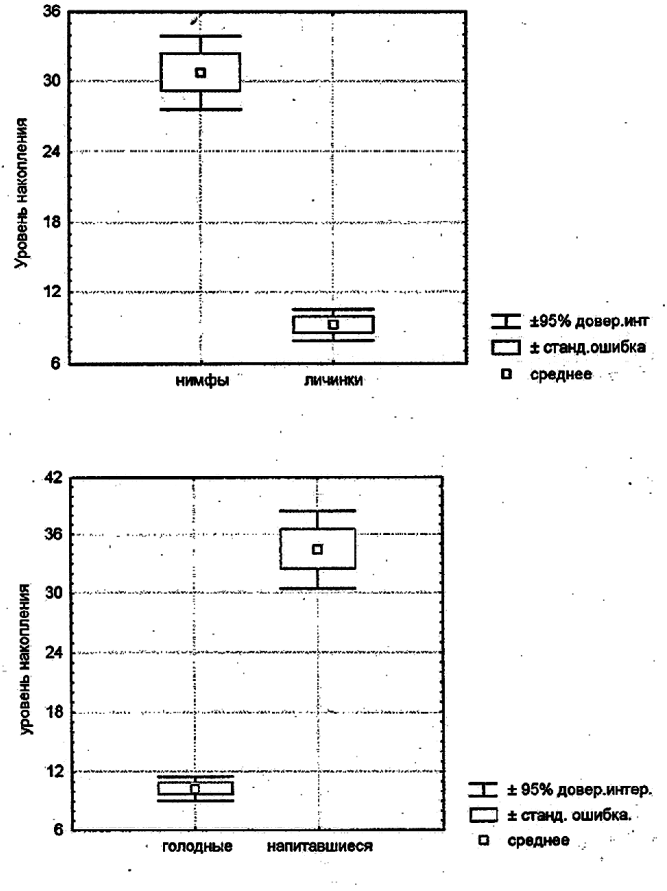


Рис. 7. Зависимость уровня накопления риккетсий от стадии метаморфоза и степени напитывания переносчиков на примере штамма «Еланда 29/95»

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).

Наличие феномена трансовариальной передачи известно и доказано для многих видов риккетсий (Балашов, Дайтер, 1973; Burgdorfer, 1963, 1967, 1975; Rehacek, 1984; Крючечников, 1969, и др.). Совершенно ясно, что явления трансовариальной и трансфазовой передачи риккетсий существуют и служат весьма существенным механизмом поддержания этих агентов в природе; эти феномены особенно важны для экологии возбудителей облигатно-трансмиссивных риккетсиозов. 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. 7).

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

В. Н. Крючечников (1969) выявил трансфазовую передачу *R. sibirica* у *D. marginatus, H. asiaticum, Am. lahorensis u 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.

Таблица 7

Эффективность трансовариальной передачи риккетсий

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

** – экспериментально инфицированные клещи*
*** – естественно инфицированные клещи*

И. М. Гроховская и В. К. Сидоров (1967) при экспериментальном изучении трансовариальной 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, Сидоров, 1967; Балашов, 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 неизвестных 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, Сидоров, 1967; Коршунова, 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. peackockii* (*«east-side agent»*), позволила *W. Burgdorfer* с соавторами предположить наличие феномена интерференции как фактора, ограничивающего размножение *R. rickettsii* (Burgdorfer, 1981). 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, 1986 – цит. по: Walker, 1988). Было показано, что клещи, содержащие риккетсии непатогенных видов, не могут быть дополнительно заражены *R. rickettsii.* В настоящее время *R. peackockii* 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 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 России 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 et al., 1999) позволяют предположить наличие своеобразной «антигенной мимикрии», что сохраняет риккетсии в переносчиках при питании личинок и нимф на одних и тех же мелких млекопитающих.

Также с использованием КЭМ проведено 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 трансовариальной и трансфазавой передачи риккетсий недавно описанного нового вида *R. raoultii* (Samoylenko 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, не культивируемых 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 интрацеломальном 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. Но 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.

КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ

Характеристика биологических и генетических свойств *Rickettsia 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. mongolitimonae* (Fournier et al., 2006); на территории России выявлены первые два генотипа. В западной части Евроазиатского ареала иксодориккетсиозов группы КПЛ на территориях, где не регистрируется заболеваемость людей клещевым риккетсиозом, выделены и изучены штаммы ранее считавшегося близким к *R. sibirica* возбудителя – *R. slovaca*, 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. slovaca* выделен в пределах ареала *R. sibirica* в Курганской области.

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 BJ-90, R. heilongjiangensis* (Шпынов и др., 2003, 2004; Schpynov 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 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. 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 %-ными суспензиями иксодовых клещей, собранных на различных очаговых территориях (табл. 8).

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 отмечены одно-пятидневная лихорадка с температурой 39,7–40,5° С (81,3 %), скротальный феномен (68,8 %), отечность, гиперемия и увеличение тестикул, перисплинит, 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 8

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 т. ч. в соче-

тании 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 нозо-ареала 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 Новосибирской 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 высоких 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 выявлен очаг клещевого риккетсиоза со случаями 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 инапарантных 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,* 2 – к *R. sibirica BJ90,* 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. 9.

Таблица 9

Паспортные данные использованных в работе штаммов *R. sibirica*

Название штамма	Источник выделения	Место и год выделения	Авторы штамма
1. К-1 (246)	*Dermacentor nuttalli*	Красноярск. край, 1949	Голиневич Е. М.
2. Х-1	*Dermacentor nuttalli*	Красноярск. край, 1959	Кекчеева Н. Г.
3. Красноярск 10/91	*Dermacentor nuttalli*	Красноярск. край, 1991	СамойленкоИ. Е.
4. Красноярск 15/91	*Dermacentor nuttalli*	Красноярск. край, 1991	Самойленко И. Е.

Продолжение табл. 9

Паспортные данные использованных в работе штаммов *R. sibirica*

Название штамма	Источник выделения	Место и год выделения	Авторы штамма
5. Нецветаев (232)	Кровь больного	*Алтайский край, 1946*	Кулагин С. М., Коршунова О. М.
6. Алтай 24/86	*Haemaphysalis concinna*	Алтайский край, 1986	Рудаков Н. В.
7. Баево 105/87	*Dermacentor marginatus*	Алтайский край, 1987	Рудаков Н. В.
8. Баево 107/87	*Dermacentor marginatus*	Алтайский край, 1987	Рудаков Н. В.
9. Алтай 81/88	*Dermacentor s ǀlvarum*	Алтайский край, 1988	Рудаков Н. В., Самойленко И. Е.
10. Горный 54/88	*Dermacentor nuttalli*	Алтайский край, 1988	Рудаков Н. В., Шпынов С. Н.
11. Горный 37/89	*Dermacentor nuttalli*	Алтайский край, 1989	Шпынов С. Н., Рудаков Н. В.
12. Глубокое 45/89	*Dermacentor marginatus*	Алтайский край, 1989	Рудаков Н. В., Самойленко И. Е.
13. Красно-щеково 41/89	*Dermacentor marginatus*	Алтайский край, 1989	Рудаков Н. В., Самойленко И. Е.
14. Завьялово 43/89	*Dermacentor marginatus*	Алтайский край, 1989	Рудаков Н. В., Самойленко И. Е.
15. Сидро	Кровь больного	*Новосибир. обл., 1954*	Шайман М. С.
16. Сузун 11/89	*Dermacentor silvarum*	Новосибир. обл., 1989	Рудаков Н. В.
17. Иркутск 9/83	*Dermacentor nuttalli*	Иркутская обл., 1983	Решетникова Т. А.
18. Бурятия 91/85	*Dermacentor nuttalli*	Бурятия, 1985	РешетниковаТ. А.
19. Ч-1	*Dermacentor nuttalli*	Читинская обл., 1983	Пчелкин А. А.
20. Ч-2	*Dermacentor nuttalli*	Читинская обл., 1983	Пчелкин А. А.
21. Ч-3	*Dermacentor nuttalli*	Читинская обл., 1986	Пчелкин А. А.
22. Приморье 6/83	*Dermacentor silvarum*	Приморск. край, 1983	Решетникова Т. А.
23. Приморье 20/84	*Haemaphysalis concinna*	Приморск. край, 1984	Решетникова Т. А.
24. Приморье 32/84 (генотип BJ-90)	*Dermacentor silvarum*	Приморск. край, 1984	Решетникова Т. А.

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. 10).

Таблица 10

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	- " -	++	- " -	- " -
Краснощеково41/89	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

++ выраженная скротальная реакция
+ слабо выраженная скротальная реакция
- « - аналогичные данные

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-й день 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}.

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*. Применили эндонуклеазы, оказавшиеся эффективными для штаммовой дифференциации риккетсий группы сыпного тифа (Pst I, Msp I) или обеспечивающие 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). С меньшим количеством фрагментов получены рестриктограммы для эндонуклеаз Msp I и Bg II (от 9 до 20). Величины рестрикционных 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-рестрикцированной 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 рестрикционных фрагментов амплифицированной ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием праймеров области гена цитратсинтазы риккетсий и области специфического поверхностного белкового антигена 190 кDa риккетсий группы КПЛ в сравнении с *R. conorii* и *R. slovaca* (Балаева и др., 1993, 1994). Данные представлены в табл. 11.

Таблица 11

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

Риккетсии (виды, штаммы)	Праймеры генов					
	цитратсинтазы				антигена 190 кDa	
	Рестрикция					
	Alu I		Rsa I		Pst I	
	кол-во фраг-ментов	молекул. масса	кол-во фраг-ментов	молекул. масса	кол-во фраг-ментов	молекул. масса
R. sibirica 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
R. slovaca штамм В	4	132, 96, 90, 44	2	220, 113	3	226, 158, 129
R. conorii *Moroccan*	4	132, 96, 90, 44	2	340, 232	3	250, 206, 85

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.

При анализе с помощью пары праймеров *Rr190.70p–Rr190.602n* гена поверхностного белкового антигена 190 кDa, 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. slovaca, R. conorii subsp. israelensis, Rrhipicephali, R. montana (Regnery et al., 1991), все изученные штаммы R. sibirica* оказались идентичны между собой и *R. slovaca* 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. slovaca*.

Проведенный на большом материале (24 штамма *R. sibirica*) генотипический анализ с использованием ряда современных методик показал, что, несмотря на различия штаммов в вирулентности, источниках выделения, времени выделения (40-е–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 г. 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. slovaca*. Три штамма риккетсий, выделенных 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. 12).

Таблица 12

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

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

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 таким 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*.

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 г. 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), 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. BJ-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. BJ-90, R. heilongjiangensis* и *R. slovaca*. 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. slovaca*, а также впервые показывают наличие в Приморском крае геновариантa *R. sibirica – Rickettsia sp. BJ-90*, что необходимо учитывать при эпидемиологическом надзоре и диагностике заболеваний.

Общая характеристика заболеваемости

В Российской Федерации среди инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в форме 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 т. ч. эпидемический сыпной тиф, болезнь Брилля, лихорадка Ку, сибирский клещевой тиф.

В приложении приводятся фактические данные официальной регистрации заболеваемости КР в бывшем СССР с 1936 по 1994 г., собранные сотрудниками Омского НИИ природно-очаговых инфекций при работе с отчетными документами на эндемичных по данной инфекции территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока. При сравнительном анализе структуры заболеваний инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, в РФ в 2000 и 2007 г. было установлено, что в 2000 г. КЭ составлял 36,0 %, на долю ИКБ приходилось 48,0 %, на долю КР – 16,0 %. В 2007 г. доля КЭ в структуре заболеваний снизилась, составив 25,0 %; доля ИКБ, напротив, возросла и составила 58,0 %. Долевое участие КР практически не изменилось – 17,0 %. Указанные изменения структуры клещевых инфекций определяются, в первую очередь, уменьшением регистрируемых заболеваний КЭ.

При анализе долевого 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 в 2007 г. основная часть клещевых инфекций приходилась на ИКБ (94,8±0,01 %), КЭ составлял 5,2±0,01 %;

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

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

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

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

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

– в Дальневосточном ФО в 2000 г. на долю ИКБ приходилось 30,8±0,03 %; на долю КЭ – 18,1±0,03 %; на долю КР – 51,1±0,03 %. В 2007 г. в данной структуре произошли изменения. Доля КЭ снизилась до 6,4±0,01 %; доля ИКБ также уменьшилась до 27,7±0,01 %. Доля клещевого риккетсиоза, напротив, возросла на 15 %, составив 65,8±0,01 %.

Таким образом, при продвижении от западной границы РФ на восток произошло постепенное снижение доли ИКБ в структуре заболеваний с нарастанием доли КЭ (рис. 8 на с. 143). 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.

Природные очаги КР охватывают 17 административных территорий южных регионов Сибири и Дальнего Востока (Рудаков и др., 2006). С начала регистрации (1936 г.) выявлено более 66 тысяч заболеваний. Эпидемическая активность природных очагов существенно отличается, что иллюстрирует картосхема дифференциации территорий по уровню заболеваемости населения клещевым риккетсиозом.

Основная часть заболеваний регистрируется в Республике Алтай, Алтайском, Красноярском краях. Кроме этого, заболевания регистрируют в Тюменской, Курганской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской областях, Забайкальском крае, Амурской области, Республиках Тыва, Бурятия, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области. До 80 % случаев заболеваний КР в России обусловливают природные очаги Красноярского и Алтайского краев (Рудаков и др., 2006).

В распределении заболеваний КР по регионам первое место в 2000 г. принадлежало Сибирскому ФО (78,2 %), второе – Дальневосточному ФО (21,4 %), третье – Уральскому ФО (0,4 %). В 2007 г. первое место занимал СФО (79,3 %); второе принадлежало Дальневосточному ФО (20,1 %); третье – Уральскому ФО (0,6 %). В других регионах РФ КР не регистрировался. Следовательно, за период

2000–2007 гг. территориальное распределение заболеваний КР в РФ не претерпело существенных изменений, несмотря на снижение общего количества регистрируемых случаев КР в РФ.

В последующий период (2009–2010 гг.) доля каждого из перечисленных регионов сохранилась практически на прежнем уровне: СФО – 79,6 %; ДВО – 18,8 %; УФО – 1,6 %.

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 выявлен случай клещевого риккетсиоза в Называевском районе Омской области.

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 область, 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. 9) за 1997–2010 гг. отмечалась тенденция к снижению заболеваемости (Тсн=10,2 %).



Рис. 9. Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом в РФ за 1997–2010 гг.

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.

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 %; в 1999–

2000 гг. – 62,7 %; в 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 горно-степных и степных территориях Сибири с абсолютным доминированием клещей *D. nuttalli* (Республики Алтай, Хакасия, Тыва, Бурятия, Красноярский край, Иркутская область, Забайкальский край): 1985–1986 гг. – 33,7 %; 1991–1992 гг. – 35,2 %; 1999–2000 гг. – 23,8 %; 2001–2004 гг. – 31,4 %; 2009–2010 гг. – 28,2 % (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 %; в 1991–1992 гг. – 51,8 %; в 1999–2000 гг. – 57,1 %; в 2001–2004 гг. – 52,3 %; в 2009–2010 гг. – 52,9 %, что объясняется повышением эпидемической активности этих природных очагов КР, преимущественно в Алтайском крае. В последние годы вновь восстановилось долевое значение очаговых территорий с переносчиками *D. silvarum* и *H. concinna* на Дальнем Востоке: в 1985–1986 гг. – 16,9 %; в 1991–1992 гг. – 13,0 %; в 1999–2000 гг. – 19,0 %; в 2001–2004 гг. – 20,7 %; в 2009–2010 гг. – 18,9 % (рис. 10).

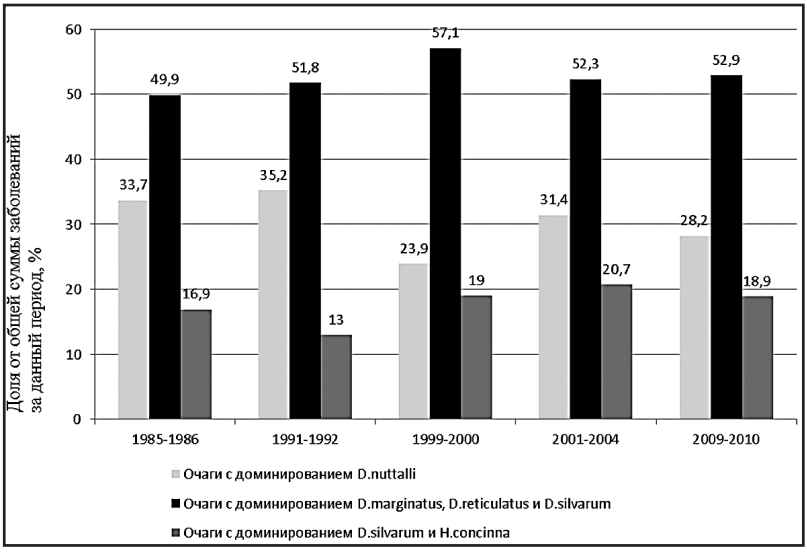


Рис. 10. Долевое значение различных природных очагов КР в заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока в 1985–2010 гг.

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 %.

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 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 и 2002 гг: 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.

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).

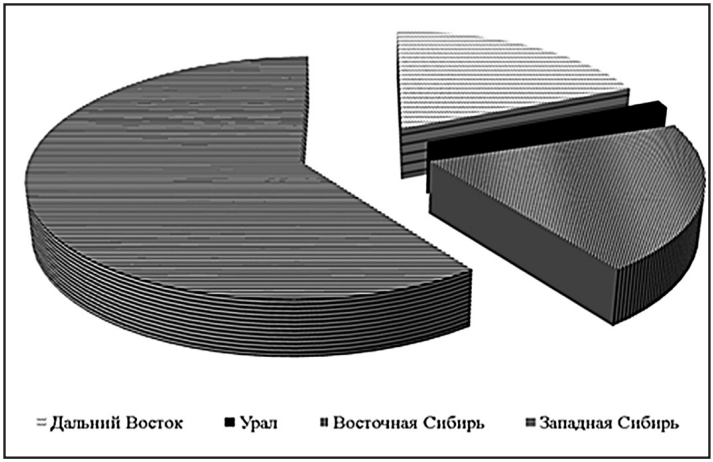


Рис. 11. Распределение заболеваемости КР по регионам России в 2009–2010 гг.

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 Бурятском 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 наибольшее количество случаев в 2000 г. было зарегистрировано в Приморском крае (230 случаев), но наибольшие показатели заболеваемости КР – в Амурской области (18,94). В 2007 году 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 года, 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-е–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 данные свидетельствуют также о резком росте заболеваемости КР в России. С их учетом можно сделать вывод о глобальном повышении заболеваемости риккетсиозами группы КПЛ в мире в 80-е–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 Тыва и Бурятия, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области.

Среди территорий ближнего зарубежья наиболее регулярно КР регистрируется в Казахстане. В Средней Азии (Кыргызстан, Туркмения, Таджикистан), Армении, Азербайджане наличие природных очагов ранее было установлено, однако описано лишь небольшое количество заболеваний. Необходима верификация этиологии выявляемых после присасывания иксодовых клещей случаев с использованием современных молекулярно-биологических методов.

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 относятся к четырем родам – *Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma* и *Rhipicephalus: D. nuttalli, D. silvarum, D. marginatus, D. reticulatus, D. niveus, H. concinna, H. japonica douglasi, 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. japonica douglasi*.

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

Клещи способны к длительному сохранению риккетсий и к трансовариальной передачи 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. japonica douglasi* на Дальнем Востоке, *D. nuttalli* – в Сибири).

Особенности биологии иксодовых клещей обусловливают 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, – 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 вариабельность, характер совместного использования территории и хозяев. В типе населения переносчика интегрируется влияние ряда биотических, абиотических и антропических факторов, обусловливающих 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, Тывы, 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 лесостепь 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. 13).

Заражение населения происходит преимущественно при посещении местообитаний этих иксодид в природных стациях 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 стациям степных и лесостепных ландшафтов, *H. concinna* и *D. silvarum* – преимущественно к кустарниковым стациям припойменных участков рек и распределены по территориям крайне неравномерно.

Таблица 13

Инфицированность иксодовых клещей *R. sibirica* на различных административных территориях Сибири и Дальнего Востока

Административная территория	Исследованные иксодовые клещи		Индивидуальная инфицированность по методу В. Н. Беклемишева, 1963 (биопроба)
	вид	число	
Западная Сибирь			
Алтайский край	*D. nuttalli* *D. marginatus* *H. concinna* *D. silvarum* *D. reticulatus* *I. persulcatus*	1730 1037 563 479 1661 780	0,97 1,15 0,72 0,26 0,06 0
Новосибирская область	*D. silvarum* *D. marginatus* *D. reticulatus* *I. persulcatus*	76 50 1601 2751	2 штамма 0 0 0
Кемеровская область	*H. concinna* *I. persulcatus* *D. silvarum*	405 510 226	0,26 0 0
Омская область	*D. reticulatus* *D. marginatus* *I. persulcatus*	1437 695 522	0,07(сероконверсия) 0,15(сероконверсия) 0,21(сероконверсия)
Тюменская область	*D. marginatus* *I. persulcatus*	44 16	2 (сероконверсия) 0
Восточная Сибирь			
Красноярский край	*D. nuttalli*	902	2,75
Читинская область	*D. nuttalli*	1278	0,52
Бурятия	*D. nuttalli*	455	0,35
Дальний Восток			
Приморский край	*H. concinna* *D. silvarum*	350 984	0,66 0,20
Хабаровский край	*H. concinna*	392	0,65
Амурская область	*D. silvarum* *H. concinna*	450 200	0,50 1,39

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 дермацентрных 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, Тыве, Бурятии (Мирончук и др., 1970; Решетникова, 1992, и др.).

Для очагов с переносчиками *D. marginatus* и *D. silvarum* характерна наибольшая заболеваемость в мае–июне с максимумом 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 % – в 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 составляли 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 Западной и Средней 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. 14). По результатам РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом в этой зоне показана инфицированность также клещей *D. reticulatus* (0,22 %). 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).

Таблица 14

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	*D. marginatus*	338	0,72	1365	0,80
	D. reticulatus	121	0	477	0,22
	I. persulcatus	-	-	219	0
Лесостепь Алтайского края и Северный Алтай	*D. nuttalli*	376	0,68	150	2,20
	H. concinna	563	0,63	249	0,46
	D. silvarum	375	0,29	107	0
	D. reticulatus	1305	0,08	818	0,26
Центральный Алтай Западный Алтай	*I. persulcatus*	280	0	40	0
	D. nuttalli	850	1,06	558	0,90
	D. nuttalli	730	0,68	-	-
	D. marginatus	60	0	-	-
	D. silvarum	104	0	-	-
Юго-Восточный Алтай	*I. persulcatus*	500	0	-	-
	D. nuttalli	150	4,6	457	0,80
Всего по Алтайскому краю		5752	0,48	4440	0,51
Горная тайга Кузбасса	*I.persulcatus*				

Примечание: « - » – не исследовано, « 0 » – отрицательные результаты.

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 (И. И. Богданов, Ф. Ф. Бусыгин, 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 клещевого риккетсиоза и ареала основных видов клещей-переносчиков позволил выделить шесть основных типов природных очагов: дермацентерные степные и лесостепные, гемафизалисные лесостепные, гиаломмные полупустынные и пустынные, дермацентерно-гемафизалисные, дермацентерно-рипицефалисные полупустынные, гиаломмно-рипицефалисные пустынные и долинные (таблица 15).

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

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

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

Таблица 15

Основные типы и виды природных очагов клещевого риккетсиоза

Тип очага	Вид очага	Переносчики (основные подчеркнуты)	Распространение	Уровень эпидемического проявления
I Дермацентторный степной и лесостепной	Нуттталливый горно-степной и лесостепной	*D. nuttalli* *D. silvarum* *H. concinna*	Высокогорные степи Алтая и Тывы, степи и лесостепи Красноярского края, Забайкалья, Монголии, Китая	Стабильно высокий
	Маргинатусный степной	*D. marginatus* *D. reticulatus*	Степи юга Западной Сибири, севера Казахстана, отдельные участки степей Европы	В Западной Сибири и Северном Казахстане нестабильный, временами высокий, в Европе заболеваемость не регистрируется
	Сильварумный лесостепной	*D. silvarum* *H. concinna* *D. reticulatus* *I. persulcatus*	Юг Дальнего Востока, отдельные территории Западной и Восточной Сибири	На Дальнем Востоке стабильно высокий, в Сибири низкий и непостоянный
	Нивеусный степной и полупустынный	*D. niveus* *Hyalomma sp.*	Туркмения, возможно, распространены более широко	Заболеваемость не регистрируется
II Гемафиза лисный лесостепной	Концинно-японниковый	*H. concinna* *H. japonica douglas* *D. silvarum* *I. persulcatus*	Юг Приморского края, возможно, Корея, Манчжурия	Стабильно невысокий
III Дермацентторно-гемафиза лисный лесостепной	Концинно-сильварумный	*H. concinna* *D. silvarum* *H. japonica* *I. persulcatus* *D. reticulatus*	Приморский и Хабаровский края, юг Амурской области, предгорья Алтая, Салаира, Кузнецкого Алатау	На Дальнем Востоке стабильно высокий, в Западной Сибири стабильно низкий
	Маргинатусно-концинно-сильварумно-ритикулятусный предгорно-лесостепной	*D. silvarum* *D. marginatus* *D. reticulatus* *I. persulcatus*	Лесостепные предгорья северного и северо-восточного Алтая и юго-западного Салаира	Стабильно высокий
	Маргинатусно-пунктатный предгорно- и низкогорно-	*D. marginatus* *H. punctata* *Rhipicephalus sp.*	Предгорные и низкогорные районы юга Казахстана и севера Кыргызстана	Стабильно низкий, на ряде территорий заболеваемость не регистрируется

Сильварумные лесостепные очаги менее эпидемически активны, чем нутталливые и маргинатусные, расположены в восточной части ареала *R. sibirica* (юг Дальнего Востока, отдельные территории юга Западной и Восточной Сибири). В чистом виде сильварумные очаги в настоящее время встречаются редко. В Кузбассе, например, в 50-е годы этот вид очагов был распространен значительно шире, чем теперь.

Проведенный анализ свидетельствует также о вероятности существования еще одного вида очагов I типа – нивеусных степных и полупустынных (учитывая значительную близость *D. marginatus* и *D. niveus*), однако фактические данные об инфицированности риккетсиями группы КПЛ клещей *D. niveus* (*D. daghestanicus*) крайне ограничены (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 возбудителя генетически 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 – дермацентрорно-гемафизалисные 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 дермацентрорными 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 – дермацентор-но-рипицефалисные полупустынные очаги выявлены в Армении (*D. marginatus–R. sanguineus*) и в Туркмении (*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 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 6 видов (*Dermacentor nuttalli, D. marginatus, D. silvarum, D. reticulatus, Haemaphysalis concinna* и *Ixodes persulcatus*) в лесостепной зоне РФ от Курганской области до Приморского края в период с 1954 по 2001 год (Shpynov 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 г.

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. BJ-90*. Штамм «Карпунино 19/69», выделенный из клещей *D. marginatus* в Курганской области, показал 100 % гомологии с *R. slovaca.* 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 4 из 33 (12,1 %) экземпляров клещей *D. nuttalli,* собранных на территории Красноярского края (сбор *D. nuttalli*, исследованных авторами 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 %) экземпляра 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 1 из 33 экземпляров клещей *D. nuttalli,* собранных на территории Красноярского края (Шпынов и др., 2003, 2005).

В результате проведенных исследований ДНК *R. slovaca* выявлена в двух пробах клещей *D. marginatus*, собранных в европейской части РФ на территориях Ставропольского края и Воронежской области (Shpynov et al., 2001).

При исследовании 122 экземпляров клещей *I. persulcatus*, собранных на территории Омской области, в 1 (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 Н. В. Рудаковым и И. И. Богдановым (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. 12).

1) Восточно-Европейский с циркуляцией возбудителя АПЛ (Тарасевич, 2002; Tarasevich et al., 1991) и *R. slovaca* (Shpynov et al., 2001) (дермацентorно-рипицефалисный).

2) Азиатский с циркуляцией *R. sibirica subsp. sibirica* (Шпынов и др., 2005; Shpynov et al., 2006), *R. slovaca* (Shpynov et al., 2001) и «*R. heilongjiangensis*» (Шпынов и др., 2003) (дермацентorно-гемафизалисный), в котором можно выделить четыре области:

а) дермацентorную (маргинатусно-ретикулятусную) с циркуляцией *R. sibirica* и *R. slovaca.* Эта область простирается от Зауралья (Курганская и Тюменская области), где регистрируется спорадическая заболеваемость КР, через Омскую и Томскую области с отсутствием регистрации этой инфекции и до восточной части Новосибирской области, где в последнее время наблюдается рост заболеваемости клещевым риккетсиозом;

б) дермацентorно-гемафизалисную сибирскую (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* с 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;

в) дермацентorную (нутталливо-сильварумную) с циркуляцией *R. sibirica subsp. sibirica* и, возможно, *«R. heilongjiangensis»*. Эта область имеет распространение на территориях Иркутской и Читинской

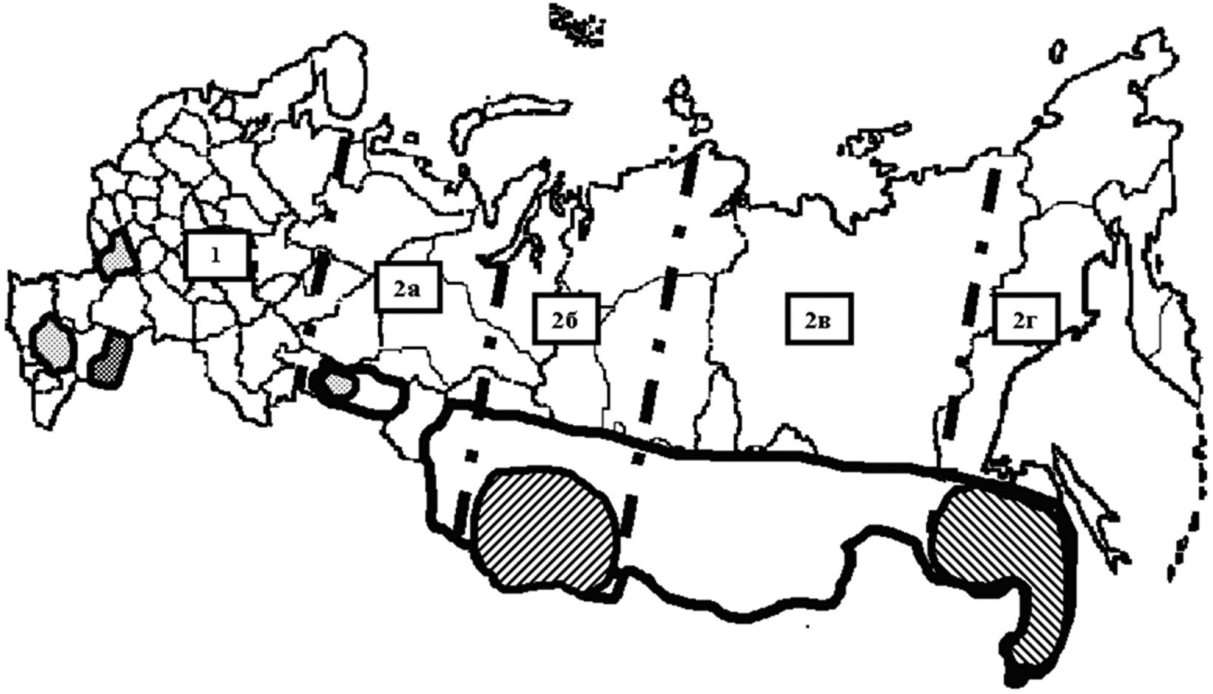


Рис. 12. Географические регионы по распространению иксодовых клещей – хозяев патогенных риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки: 1) Восточно-Европейский (дермацентторно-рипицефалисный; 2) Азиатский (дермацентторно-гемафизалисный); 2а – дермацентторная (маргинатусно-ретикулятусная) область; 2б – дермацентторно-гемафизалисная сибирская область (сибирское пятно ареала H. concinna); 2в – дермацентторная (нутталиво-сильварумная) область; 2г – дермацентторно-гемафизалисная дальневосточная область (пятно ареала H. concinna на Дальнем Востоке)

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). Сильварумные лесостепные очаги менее эпидемически активны, чем нутталливые, и расположены в восточной части ареала *R. sibirica subsp. sibirica* (юг Дальнего Востока, отдельные территории юга Западной и Восточной Сибири);

г) дермацентorно-гемафизалисную дальневосточную (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 (И. В. Тарасевич, 2002). К настоящему времени ни одного случая синдрома TIBOLA, вызываемого *R. slovaca*, на территории Российской Федерации не зарегистрировано.

В Азиатском регионе (дермацентorно-гемафизалисные 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) (Shpynov et al., 2006) и *«R. heilongjiangensis»* – в восточной части региона (Алтайский, Красноярский и Приморский края) (Шпынов и др., 2005; Shpynov 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 100 тыс. населения) и стойкостью характеризуются нутталливые горно-степные и лесостепные очаги КР в Республике Алтай, Алтайском и Красноярском краях (лесостепные котловины), Тыве, 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. Возрастанию 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; Решетникова, Макарова, 1989; Рудаков и др., 1988, 1991).

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, перешедшей в процессе эволюции на теплокровных животных и двухчленную 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, т. к. 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 (*Dermacentor* и *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. slovaca*, 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. slovaca.*

Таким образом, ареал иксодориккетсиозов группы КПЛ в Евразии и Америке происходит из общего корня, дифференцируясь в процессе 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-е–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 антропического 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 антропическими 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 антропического воздействия на ландшафты, осуществлена прогностически значимая дифференциация очаговых территорий по степени антропических изменений.

Наиболее глубокие изменения отмечены в урбано- и агроценозах лесостепной зоны Салаира в Новосибирской и Кемеровской областях (рис. 13).

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. среднемноголетние 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 среднемноголетние показатели заболеваемости на 100 тысяч населения отмечены в Ленинск-Кузнецком (8,8), Новокузнецком (7,0) и Крапивинском (6,8) районах.

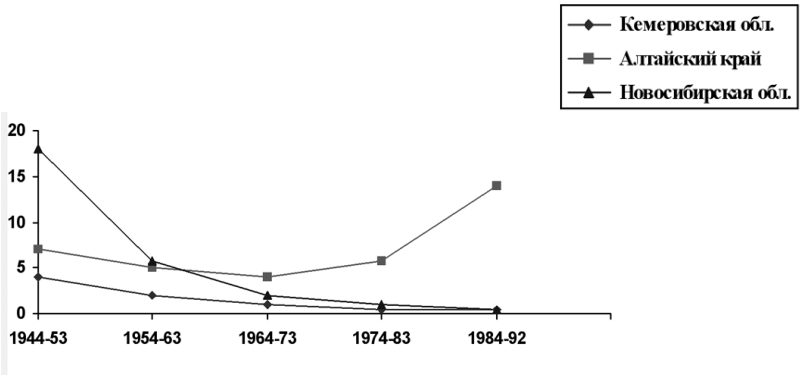


Рис. 13. Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом в Новосибирской, Кемеровской областях и Алтайском крае (заболеваемость на 100 тыс. населения)

По данным исследований 40-х годов, сезонность заболеваний клещевым риккетсиозом в Кузбассе определялась особенностями биологической активности переносчика – клещей *D. silvarum* (Плеситый, 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 неизвестных 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 распространения 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.

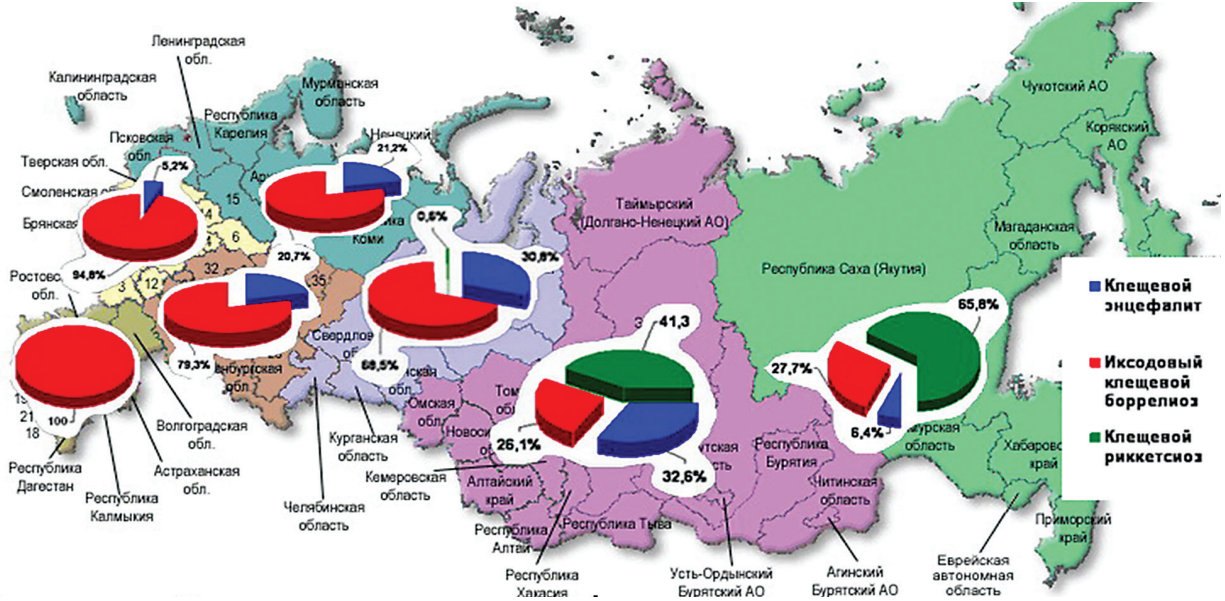
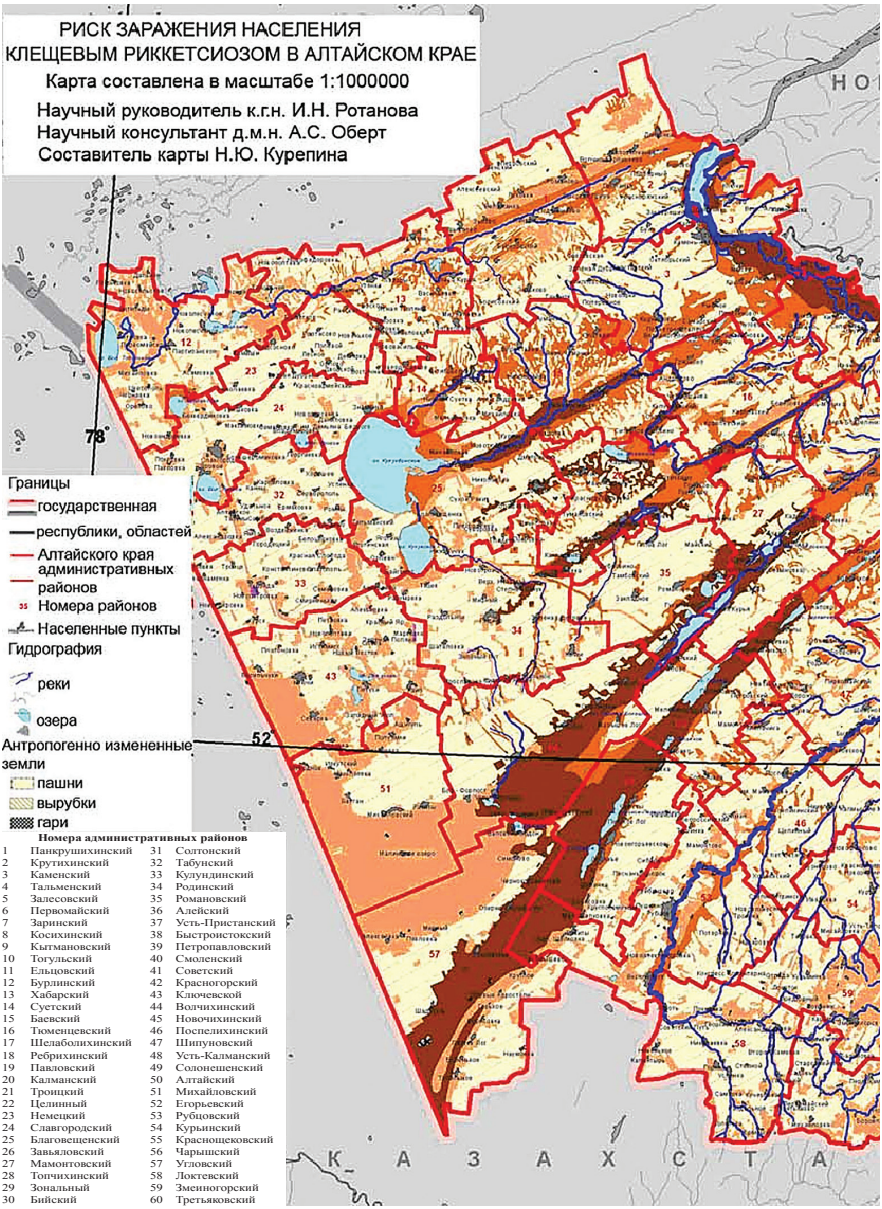


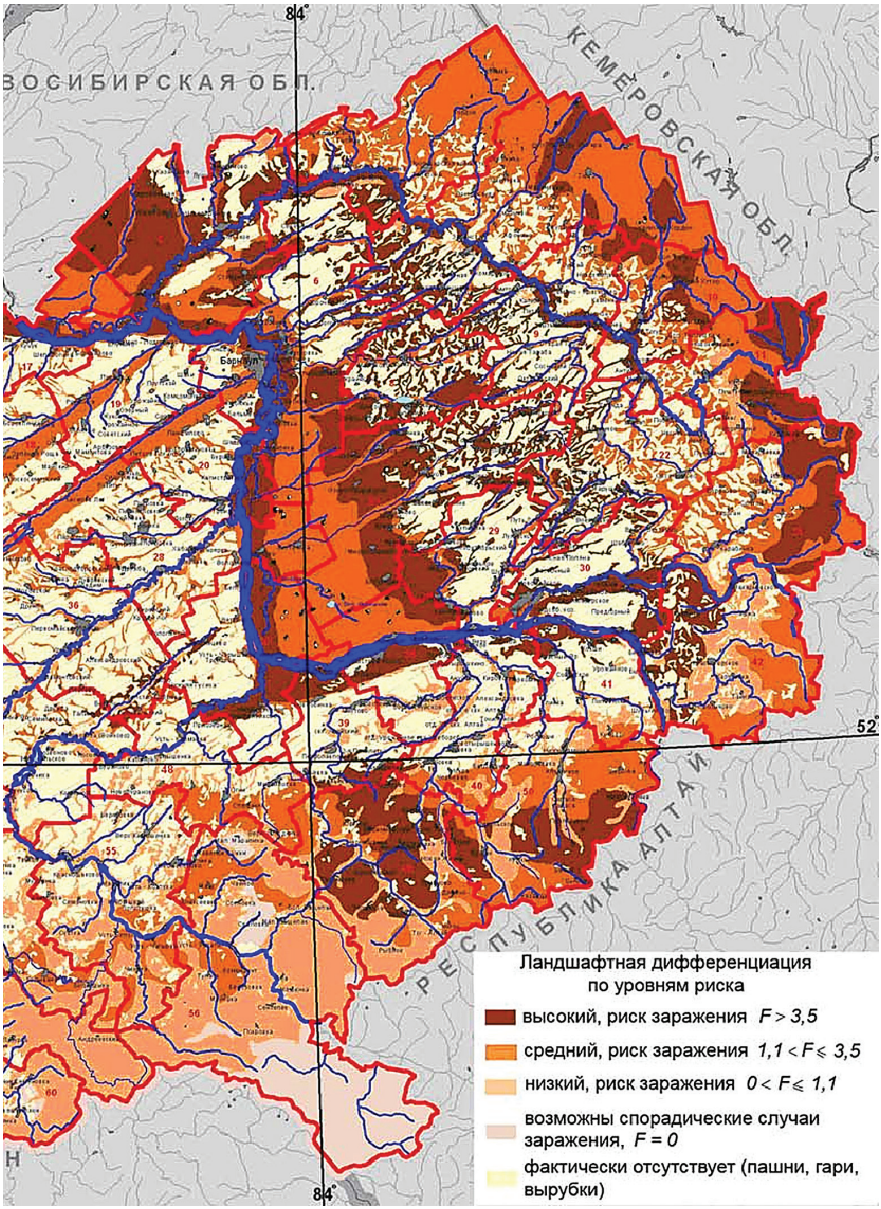
Рис. 8. Структура клещевых инфекций в регионах РФ в 2007 г.



Номера административных районов

1	Панкрушихинский	31	Солтонский
2	Крутихинский	32	Табунский
3	Каменский	33	Кулундинский
4	Тальменский	34	Родинский
5	Залесовский	35	Романовский
6	Первомайский	36	Алейский
7	Заринский	37	Усть-Пристанский
8	Косихинский	38	Быстроистокский
9	Кытмановский	39	Петропавловский
10	Тогульский	40	Смоленский
11	Ельцовский	41	Советский
12	Бурлинский	42	Красногорский
13	Хабарский	43	Ключевской
14	Суетский	44	Волчихинский
15	Баевский	45	Новочихинский
16	Тюменцевский	46	Поспелихинский
17	Шелаболихинский	47	Шипуновский
18	Ребрихинский	48	Усть-Калманский
19	Павловский	49	Солонешенский
20	Калманский	50	Алтайский
21	Троицкий	51	Михайловский
22	Целинный	52	Егорьевский
23	Немецкий	53	Рубцовский
24	Славгородский	54	Курьинский
25	Благовещенский	55	Краснощековский
26	Завьяловский	56	Чарышский
27	Мамонтовский	57	Угловский
28	Топчихинский	58	Локтевский
29	Зональный	59	Змеиногорский
30	Бийский	60	Третьяковский

Рис. 21. Карта «Риск заражения населения Алтайского края



клещевым риккетсиозом»

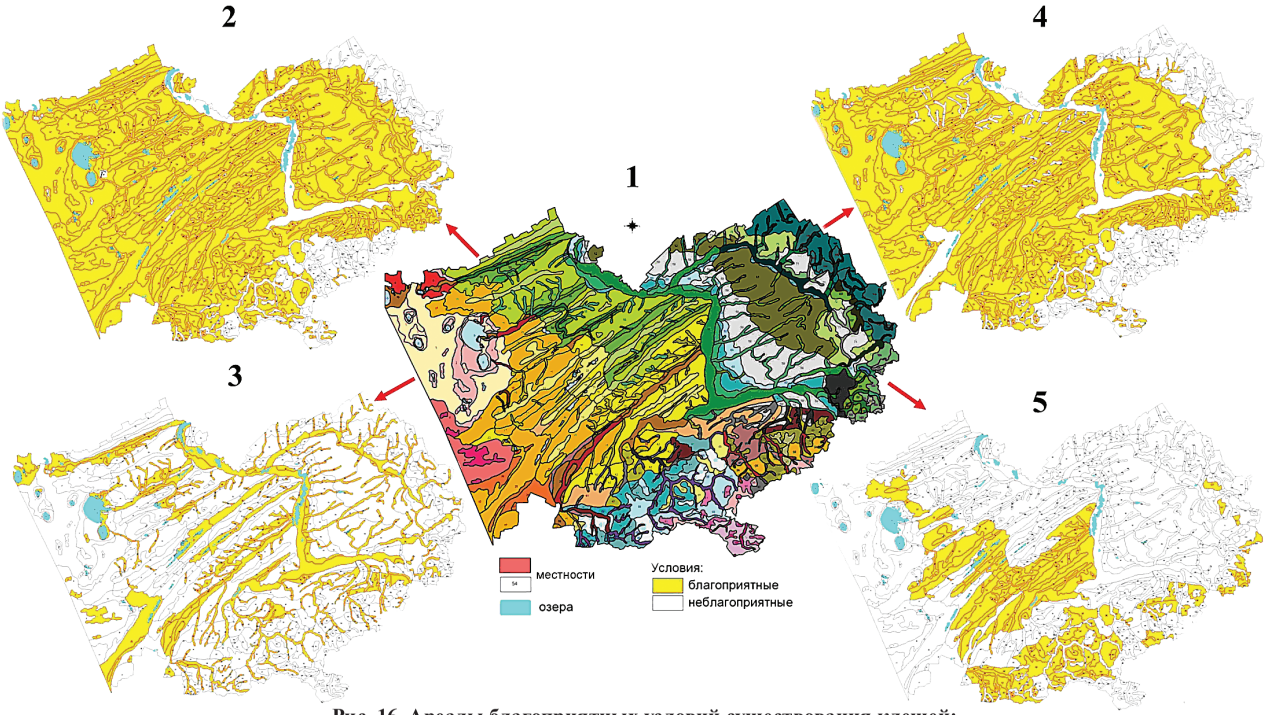


Рис. 16. Ареалы благоприятных условий существования клещей:
***D. marginatus* (2), *D. reticulatus* (3), *D. silvarum* (4) и *H. concinna* (5)**
на ландшафтной основе (ландшафтная карта масштаба 1:500 000; авторы:
Ю. И. Винокуров, Ю. М. Цимбалей, Л. Н. Пурдик, З. В. Лысенкова; фонд ИВЭП СО РАН) – (1)

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. (Вощакина и др., 1955; Шайман, 1957; Шайман, Вощакина, 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 – в 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, Вощакина, 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 до 70–90 % в иксодофауне составляли клещи *D. reticulatus,* в отдельных стациях до 30 % сборов

представлено *D. silvarum* (М. С. Шайман, Н. В. Вощакина, 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, Вощакина, 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 флаго/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 Тогучинском 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 12 181 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 случая 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. отмечаются 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 распашкой – наиболее радикальным фактором антропического 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 антропического 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 антропических воздействий на очаги, но и особенностями их структуры, в частности, различиями в видовом составе и инфицированности переносчиков, а также неизученными до настоящего времени многолетними циклами эпизоотической 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. 16), 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 16

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	*D. marginatus*	116
Лесостепь	*H. concinna*	695
	D. silvarum	139
	D. reticulatus	45
Северный Алтай	*H. concinna*	718
	D. silvarum	187
	D. reticulatus	53
Западный Алтай	*D. nuttalli*	2481
Центральный Алтай	*D. nuttalli*	2915

В результате территориального анализа распространения очагов клещевого риккетсиоза с использованием ряда показателей, характеризующих степень антропического 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 антропической 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 антропической 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 антропической трансформации) типичны для лесостепных ландшафтов Сибири с частичным селькохозяйственным 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*. Своеобразным подтипом лесостепных очагов являются очаги лесостепных котловин Красноярского края, сходные по климато-географическим условиям и переносчику с горно-степными очагами и отличающиеся от них более высокой плотностью населения и большей степенью антропической 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 антропической 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 %, под лесами и кустарниками занято 48 % территории.

Заболевания отмечены в 7 населенных пунктах, расположенных в северной лесостепной части района (1 случай в 1987 г. и 9 – в 1988 г.). Три случая выявлены в мае, 2 – в июне и 5 – 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 7 до 80 лет, преобладали лица женского пола (7 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, регионарный 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 градуса 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 2 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 градуса 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 %-ных 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 флюоресцирующих 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 %-ных суспензий иксодовых клещей, сгруппированных по 10 экземпляров, в РНГА находки антигена риккетсий выявлены в 5 из 15 проб. Положительные результаты получены при исследовании клещей *D. silvarum* из окрестностей села Лушники (в 5 из 8 проб). В суспензиях клещей *D. reticulatus* (3 пробы) и *I. persulcatus* (4 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. 17).

Низкая инфицированность переносчиков, не превышающая даже на гиперэндемичных территориях Алтайского и Красноярского краев 1–3 % по данным биопроб, обусловливает 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 %-ной зараженности переносчиков и 50 %-ной

частоте контактов населения с ними расчетная величина иммунной прослойки не превышает 0,5 %. 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.

Таблица 17

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	*D. marginatus*	1,05–2,2	0,72
Предгорная лесостепь Алтая	*D. marginatus* *D. reticulatus* *H. concinna*	9,2 1,05 +	1,66 0,08 0,68
Предгорная лесостепь Салаира	*D. sivarum* *H. concinna*	3,6 –	– 0,43
Лесостепи Красноярского края	*D. nuttalli*	23,0	2,75
Высокогорная степь Алтая	*D. nuttalli*	6,8–15,2	0,94

** – М. С. Шайман, В. К. Ястребов (1973), М. С. Шайман, Г. И. Нецкий (1973).*

«+» – выделен штамм, «-» – результаты отрицательные.

Следовательно, изменения распространения и эпидемической активности очагов клещевого риккетсиоза в условиях хозяйственного освоения территорий проявляются 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 антропической 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 т. ч. 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 антропическое 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 обусловливают 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, обусловлен-

ное 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. Трехчленную паразитарную систему «возбудитель – иксодовый клещ – млекопитающее (прокормитель)» в настоящее время рассматривают как сложную систему, т. к. установлена закономерная микст-инфицированность 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 микст-инфицированность 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, эрлихиями, 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. Зараженность 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 зараженности клещей *H. concinna* вирусом КЭ составлял 4,2±0,6 %, а возбудителем КР – 6,5±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 микст-инфекций 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. concinna* – отмечались единичные случаи заражения микст-инфекциями КЭ + КР и КР + ИКБ.

Приведенные 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) (А77). 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 (А75–А79) следующих нозоформ: эпидемический сыпной тиф (А75.0), болезнь Брилля (А75.1), лихорадка Ку (А78), сибирский клещевой тиф (А77.2).

Шифр МКБ А77.2 «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» (А77.2), то сейчас выделено еще 6 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, т. к. 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, т. к. 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. heilongjiagensis, R. helvetica, R. aeschlimannii, R. slovaca, 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 существование 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 BJ-90*. Штамм «Приморье-32/84» *R. sibirica subsp*. *BJ-90* выделен из клещей *D. silvarum* Т. А. Решетниковой за шесть лет до изоляции первых «китайских» штаммов этой риккетсии (1990 г.) (Shpynov et al., 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; Shpynov et al., 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» (Shpynov 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; Shpynov 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. heilongjiagensis – возбудитель заболевания, клинически сходного с «сибирским клещевым тифом», ретроспективно выявленного 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, макуло-папулезной 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 lymphoadenopathy.* Для этой инфекции характерны 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.

В связи с этим назрела необходимость пересмотра номенклатуры заболеваний, регистрируемых по форме 2. Предлагаем в соответствии с МКБ-10 заболевания, вызываемые перечисленной группой риккетсий, именовать под обобщенным термином «клещевые риккетсиозы», шифр А77, и отдельными строками:

в т. ч. А77.1 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia conorii* (subsp.caspiensis), – астраханская пятнистая лихорадка;

в т. ч. А77.2 Пятнистая лихорадка, вызываемая *Rickettsia sibirica,* – североазиатский, или сибирский клещевой риккетсиоз.

Предлагаемая корректировка формы 2 будет соответствовать современному научному уровню проблемы клещевых риккетсиозов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО РИККЕТСИОЗА

Ведущими в патогенезе заболевания являются риккетсиемия 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 эндемическим 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.

Течение клещевого реккетсиоза

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 доэкзантемный 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 6 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 формы. Критериями такого подразделения служат общее состояние больных, высота температуры тела, длительность лихорадочного периода, интенсивность высыпания и характер сыпи (Лысковцев, 1963; Лобан, 1980; Дроздов и др., 2005).

Легкая форма характеризуется следующими основными клиническими показателями: длительность лихорадочного периода не более 7 дней, температурная реакция не выше 38^0 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 $38–39^0$ 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, колебаниями температуры в пределах $39–41^0$ С и выше, значительной интоксикацией с нередко выраженной симптоматикой со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистого аппарата, обильной, преимущественно папулезной сыпью с наклонностью 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, средне-

тяжелое – 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 2 дней. Установить точную длительность инкубации у некоторых больных затруднительно из-за отсутствия порой четких данных о дате присасывания клеща либо пребывания в очаге заболевшего, из-за 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 еще 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, аппетита. Температура тела с момента повышения достигает своего максимума в первые 2 дня, реже – через 3 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. 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 он 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. При ее наличии она вначале 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 привило, 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-го дня высыпания нарастает количество папул. Каждый элемент сыпи имеет четкие, но неровные края, размеры 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 2 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. Сыпь располагается на неизмененном фоне, но к моменту ее 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 нёба, 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 неспокойным, 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 отмечаются 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 наблюдаются 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 АД, адинамия. Как видно, с одной стороны, имеются симптомы, свидетельствующие о преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (адинамия 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 ЦНС (всех ее отделов и функций) носит транзиторный характер, т. е. наблюдается только в разгар болезни и бесследно исчезает в периоде реконвалесценции с полной нормализацией ее функционального состояния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются 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) рассматривалось 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 периоде 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 имеют 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 объяс-

няется 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 в принципе был одинаков, особенно среди подростков и взрослых.

Инкубационный период в среднем по продолжительности составлял 5,7±0,5 дня. У больных зрелого возраста он продолжался 8,2±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±1,0 день).

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 обследованных наблюдалось повышение температуры в пределах 38–41^0 С, которое продолжалось от 4,2±1,16 до 5,3±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 1 ребенка дошкольного возраста, появлялась на 3–4-й день болезни и исчезала бесследно во всех группах к концу первой – в начале второй недели заболевания, в среднем 7,4±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 разгар заболевания отмечалась

гиперемия кожи лица, реже в сочетании с гиперемией шеи и верхней части груди.

Увеличение печени достоверно чаще отмечалось среди детей дошкольного возраста (78,2±9 %), была редкостью (11,8±8 %) у школьников и достигала 30–33,3 % 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.

Периферическая кровь исследовалась 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 разгар 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 ($p<0,01$) и по сравнению со школьниками. Наряду с этим в разгар заболевания у детей дошкольного возраста чаще ($p<0,05$), чем у взрослых, отмечалось увеличение СОЭ (16,2±2,54 и 7,8±2,32 % соответственно).

На спаде заболевания у детей дошкольного возраста продолжал сохраняться умеренный лейкоцитоз (8,9±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±2,54 и 19,5±3,54 % соответственно; $p<0,05$).

В целом заболевание протекало в среднетяжелой (44,6±6,7 %) и тяжелой (42,9±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 дня и у всех завершилась выздоровлением. Разница в длительности лечения больных отдельных групп не выявлена.

Резюмируя изложенное, можно отметить, что 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 разгар заболевания в отличие от других возрастных групп у детей дошкольного возраста преобладают лейкоцитоз и высокая СОЭ,
- в разгар 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 неустановленной 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 неясны, так же как неизвестны 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 2 группы – 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±8 %, во второй – 53,5±7 %.

Среди больных с наличием сероконверсии к риккетсиозному антигену (группа сравнения) преобладали дети (71,4±6 %), в то время как в первой группе их было явно меньше (47,4±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, с 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, тяжесть болезни (табл. 18).

Таблица 18

Показатели основных клинических признаков у серонегативиых и серопозитивных больных клещевым риккетсиозом

Признак	В целом		Серонегатив-ные больные (основная группа)		Серопозитив-ные больные (группа сравнения)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Всего больных	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, 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-е 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-е селезенки, %	3	абс.	-	-	3	абс.
11. Длит-ть болезни, дн.	92	13,4±0,3	36	12,8±0,47	56	13,9±0,5

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 локализовывалось 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 1 больного 2-й группы.

Наличие корочки на месте присасывания клеща у серонегативных лиц встречалось в 76,3±7 % случаев, у серопозитивных – в 83,9±5 %; инфильтрат имел место гораздо реже: у лиц с отсутствием сероконверсии – в 34,2±8 % случаев, у лиц с сероконверией – в 30,3±6 %. Так же часто, как и наличие корочки, регистрировался регионарный лимфаденит: у серонегативных – в 78,9±7 % случаев, у серопозитивных – в 89,2±4 %. Сравнение частоты этих признаков не выявило достоверной разницы в анализируемых группах.

Другим типичным и наиболее частым признаком являлась сыпь. Сыпь появлялась у серонегативных лиц (2,9 дня) раньше, 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±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±7 и 23,2±6 % соответственно).

Симптомы интоксикации разной степени выраженности отмечались в обеих группах. Практически у всех пациентов регистрировалось повышение температуры тела от субфебрильной до 40^0 С (в среднем 38,9±0,05). В сравниваемых группах достоверной разницы в выраженности лихорадки не было (38,9 и $38,8^0$ С соответственно, $p>0,05$). Лихорадка в среднем продолжалась 4,7±0,72 дней и у сравниваемых групп была приблизительно одинаковой (4,5±0,32 и 4,8±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±7 против 21,1±7 %). В разгар заболевания у 37,2 % больных выявлялась гепатомегалия и у 3,2 % – увеличение селезенки. При сравнении гепатомегалия достоверно чаще встречалась у серопозитивных лиц (44,6±7 против 26,3±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+3 % серопозитивных, повышение показателя АсАТ – 31,3±12 и 45,7±8 % соответственно.

В целом заболевание в половине случаев протекало в среднетяжелой форме (52,2±5 %). В сравниваемых группах разницы по тяжести заболевания не выявлено ($p>0,05$).

Длительность болезни в среднем составила 13,4±0,31 дня и в сравниваемых группах была приблизительно одинаковой. Заболевание в обеих группах заканчивалось выздоровлением.

Изменения в периферической крови в разгар заболевания в исследуемых группах сводились к нормальному содержанию лейкоцитов ($6,0 \times 10^9$/л и $6,2 \times 10^9$/л соответственно) (табл. 19), относительному увеличению палочкоядерных нейтрофилов (7,04 и 8,9 соответственно) на фоне повышения СОЭ (14,6 и 14,3 соответственно). 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 день у серопозитивных и 5,3 день у серонегативных) сохранялось нормальное содержание лейкоцитов и в той, и в другой группах, количество палочкоядерных форм у серонегативных приходило в норму (2,2±0,44), у серопозитивных хотя и снижалось, но сохранялось выше нормы (4,8±1,0). Различия в исследуемых группах достоверны – $p<0,05$. СОЭ у сероне-

Таблица 19

Показатели общего анализа крови в разгар заболевания у серонегативных и серопозитивных 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

гативных больных снижалась, но не приходила к нормальному уровню, а у серопозитивных СОЭ в среднем становилась еще выше (16,5±2,39, p>0,05) (табл. 20).

Таблица 20

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	

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, появлялась корочка (83,9±5 и 76,3±6 %), также регионарный лимфаденит почти на 10 % чаще встречался у серопозитивных больных (89,2±4 и 78,9±7 % соответственно).

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 повышенным уровень палочкоядерных форм (2,2±0,44 у серонегативных, 4,8±1,0 у серопозитивных, p<0,05).

Эрлихиозы и анаплазмозы в очагах клещевого риккетсиоза Алтайского края

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 эрлихиоз (Рудаков и др., 2000).

Эрлихии и анаплазмы известны как возбудители заболеваний животных около ста лет. На медицинскую их значимость обратили внимание относительно недавно. Исследования 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 возможным эпидемическими проявлениями очагов этой инфекции (Рудаков, А. С. Оберт, Шпынов, 2005). Несомненна необходимость дифференциации случаев ГАЧ от других распространенных клещевых инфекций – прежде всего от клещевого риккетсиоза, 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 5 из 8 человек) с одновременным дополнительным обнаружением антител к 2-м и даже 3-м возбудителям. Анаплазмоз наиболее часто сочетался с ИКБ (7 чел.), КЭ (у 5 чел.) и лишь в 1 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. 21). Сопоставление более 20 признаков не выявило в подавляющем большинстве принципиальных отличий.

Так, длительность инкубационного периода в сравниваемых группах больных составляла в среднем 5,0±0,8 и 5,2±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 моноинфекцией ($p<0,05$), 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 21

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	
Длительноть 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: ее наличие, %	8	100 – 12,5	8	100 – 12,5	
длительность, дн.	7	5,1±0,5	8	5,9±0,4	
максимал. темп-ра, ^{0}C	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: ее 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		
Увеличение активности АлАТ, %	2	33,3±20,7	1	16,7±16,7	
Увеличение 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: 1-я группа – больные с подтвержденным СКР, 2-я группа – с подтвержденным анаплазмозом. Первая группа состояла из 56, вторая – из 16 человек. Наблюдались преимущественно дети и в той, и в другой группе (табл. 22). В группе СКР дети составили 80,4 %, в группе с анаплазмозом – 87,5 %.

Таблица 22

Распределение больных КР и анаплазмозом по возрасту

Возраст	КР		Анаплазмоз	
	n	%	n	%
Дошкольный 0 – 6 лет	19	33,9±10,9	7	43,8±18,8
Школьный 7 – 14 лет	26	46,4±9,8	7	43,8±18,8
Взрослые	11	19,6±12,0	2	абс.
Всего	56	100	16	100

Место присасывания клеща у больных обеих групп более чем в половине случаев локализовалось на голове и шее (67,1±7 и 57,1±14 % соответственно), реже на туловище (26,7±6 и 14,3±10 %), только на нижних конечностях место присасывания встречалось у больных КР, также в этой группе у 2 человек были множественные укусы и у 1 больного отсутствовал первичный аффект. В целом достоверной разницы по месту присасывания клеща в анализируемых группах не было выявлено.

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±5 и 81,3±10 %) встречался в обеих группах. Инфильтрат отмечался гораздо реже, и достоверной разницы в частоте этого признака в сравниваемых группах не выявлено (30,3±6 и 25±11 % соответственно).

Удельный вес взрослых в сравниваемых группах достоверно не различался (19,6±5 и 12,5±9 соответственно). Достоверных различий в сроках госпитализации в анализируемых группах не было выявлено. Больные КР в среднем были госпитализированы на 4,6±0,37, больные анаплазмозом – на 3,9±0,81 день с момента заболевания, $p>0,05$.

Инкубационный период достоверно не отличался в сравниваемых группах (1-я группа – 5,7±0,47, 2-я – 5,0±0,87 дня соответственно) (табл. 23).

Таблица 23

Основные клинико-лабораторные признаки больных КР и анаплазмозом

Признаки	КР		Анаплазмоз		p
	n (56)	M ±m	n (56)	M ±m	
1.Длительность инкубация, дн.	51	5,7±0,5	8	5,0±0,9	
2. День госпитализации, дн.	56	4,6±0,4	16	3,9±0,8	
3. Длит-ть б-ни, дн.	56	13,9±0,5*	16	10,6±1,1*	<0,01
4. Интоксикация: дл-ть темп-ры, дн.	56	4,8±0,3	16	5,3±0,8	
максимал. темп-ра, ^{0}C	56	38,8±0,2	16	38,8±0,2	
головная боль, %	27	48,2±9,6	3	18,8±5.2*	<0,02
слабость, %	51	91,0±3,8	15	93,8±3,2	
сниж. аппетита, %	25	44,4±6,6	4	25,0±5,8	
5. Сыпь: ее наличие, %	55	98,2±1,8*	12	75,0±5,8*	<0,05
день появления	55	3,3±0,3	12	3,5±0,7	
длительность, дн.	55	7,4±0,4	12	7,5±0,9	
6. Изменения в месте входных ворот: наличие корочки, %	47	83,9±4,9*	7	43,8±6,6*	<0,01
инфильтрат, %	17	30,3±6,1	4	25,0±5,8	
лимфаденит, %	50	89,2±4,1	13	81,3±5,2	
первичный комплекс, %	11	19,6±5,3	2	12,5±4,4	
первичный комплекс, %	11	19,6±5,3	2	12,5±4,4	
7. Другое: склерит, %	13	23,2±5,6	3	18,8±5,2	
гепатомегалия, %	25	44,6±6,5	8	50,0±6,7	
Спленомегалия, %	3	абс.	0	0	
8. Длительность лечения, дн.	55	8,9±0,3	14	7,6±0,8	

Сыпь в группе КР встречалась в 98,2±2 %, у больных анаплазмозом – всего в 75±11 % случаев. Различия статистически значимы (p<0,05). Появлялась сыпь в 1-й группе на 3,3±0,28, во 2-й – на 3,5±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.

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±0,44 и 7,5±0,93 %). Склерит выявлялся у 23,2±6 % больных КР и у 18,8±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 40^0 С. В сравниваемых группах достоверной разницы в средней максимальной температуре не было (38,8±0,18^0 и 38,8±0,18^0).

Длительность лихорадки у больных КР составила 4,8±0,3, у больных анаплазмозом 5,3±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 1-й группе отмечалось снижение аппетита. Слабость регистрировалась достаточно часто в обеих группах (91,0±4 и 93,8±6 % соответственно). В разгар заболевания практически с одинаковой частотой (44,6±7 и 50±13 %) в обеих группах выявлялась гепатомегалия. Увеличение селезенки (5,3±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 оказывалась повышенной у пациентов с анаплазмозом. Уровень активности ферментов был умеренным и не превышал норму более чем в 1,5–2 раза.

В целом по выраженности клинических симптомов болезнь в сравниваемых группах протекала практически одинаково. Так, среднетяжелая форма составляла около 50 %, тяжелая – приблизительно 25 % независимо от этиологии заболевания.

Длительность болезни в группе лиц с анаплазмозом была на 3 дня короче по сравнению с группой КР (13,9±0,53 – в группе КР, 10,6±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±0,40 и 5,7±0,51 %) (табл. 24), относительному увеличению палочкоядерных нейтрофилов (7,0±1,14 и 8,3±1,46 % соответственно) и повышению СОЭ (14,6±1,53 и 17,3±2,8 %).

Достоверных различий в изменениях периферической крови в разгар заболевания у больных КР и анаплазмозом не было выявлено. На спаде заболевания (8,7±0,68 у больных КР и 7-й день у больных анаплазмозом) сохранялось нормальное содержание лейкоцитов в обеих группах (6,7±0,58 × 10^9/л и 6,0 × 10^9/л соответственно). СОЭ у больных анаплазмозом снижалась до нормы (6,0), а у больных КР в среднем становилась выше (16,5±2,39). О достоверной разнице говорить не приходится, т. к. в группе анаплазмоза на спаде заболевания был всего 1 больной.

Таблица 24

Показатели общего анализа крови в разгар заболевания у больных КР и анаплазмозом

Показатели	КР (n=39)	Анаплазмоз (n=14)
	M± m	M± m
День болезни	4,9±0,3	4,1±0,7
Лейкоциты	6,0±0,4	5,7±0,5
Эозинофилы	1,8±0,2	1,8±0,6
Нейтрофилы:		
палочкоядерные	7,0±1,1	8,3±1,5
сегментоядерные	50,4±1,7	49,8±5,1
Лимфоциты	36,9±1,5	34,7±5,2
Моноциты	4,5±0,5	5,2±0,7
СОЭ	14,6±1,5	17,3±2,8
Гемоглобин	127,7±1,8	120,4±3,7

Длительность лечения в сравниваемых группах составляла 8,9±0,31 у больных КР и 7,6±0,82 дня у больных анаплазмозом. Статистически значимой разницы не было выявлено ($p>0,05$). Левомицетин 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).

Общими для гранулоцитарного анаплазмоза человека и клещевого риккетсиоза являются 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. При этом выявлены некоторые различия:

- у больных КР чаще на месте присасывания клеща выявлялась корочка – в 83,9±5 против 43,8±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 была на 3 дня 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 гепатолиенальным синдромом.

При постановке диагноза важными являются 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 появляются 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 в 5–7 дней. Антитела появляются в крови больных с 10–11-го дня 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 левомицетин. Препараты даются в средних дозах, курс лечения обычно составляет 5 дней. Как правило, уже через 1–1,5 суток состояние больных заметно улучшается, показанием к отмене антибиотиков является нормальная температура в течение 2 суток.

При резко выраженных явлениях интоксикации, особенно у больных пожилого возраста, – внутривенно капельно 5 %-ный раствор глюкозы с 5 %-ной 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 5 дней, а выписка осуществляется не ранее 10 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 степень как их распространения, так и изученности в различных регионах существенно отличается.

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 распростране-

ния 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 являются 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 км^2, повторяемость эпидемического проявления по годам), индивидуальную инфицированность переносчиков по биопробам (табл. 25).

Как менее объективные не были использованы как данные о контактах населения с переносчиками (поскольку они не дифференцированы по видам иксодид и имеют наибольшие количественные значения в зонах доминирования клещей рода Ixodes), так 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).

Таблица 25

Критерии оценки риска заражения населения возбудителем клещевого риккетсиоза

Показатель	Градация показателей риска		
	высокого	среднего	низкого
Среднемноголетние интенсивные показатели на 100 тыс. насел.	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

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 характиризуется 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 являются 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 антириккетсиальных антител (Кузнецова и др., 1985; Cracea 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 коксиелл 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).

Иммуноферментные 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 адъювантами 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 сенсибилизации «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 адъювантом без микробных компонентов, поскольку применение овокультур и адъювантов 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 адъюванта 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 9 серий кроличьих и 24 серии мышиных 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 адъювантов 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 %-ном насыщении 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 периодатного окисления с последующим восстановлением боргидритом натрия (Tijssen, Kurstak, 1984). Очистку конъюгатов проводили высаливанием 50 %-ным раствором сульфата аммония с последующим диализом осадка.

Отработаны вакуумно-сублимационная сушка конъюгатов и *IgG* для сенсибилизации 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 сенсибилизировали 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 риккетсиальных 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 отрицательных результатах – с гетерологическими антигенами риккетсий группы СТ и лихорадки Ку, хламидий. Более высокие показатели экстинции получены при исследовании антигенов *R. akari* (табл. 26).

Таблица 26

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
R. sibirica «Нецветаев»	10,8	0,477–0,770
R. sibirica «К-1»	8,5	0,371–0,405
R. sibirica «107/87»	–	0,432–0,521
R. sibirica «105/87»	8,3	0,338
R. sibirica «37/89»	9,0	0,553
R. sibirica «11/89»	–	0,720
R. akari «Тогер»	13,6	0,955–1,679
R. akari «МК/Каплан»	9,6	1,186
R. conorii «М-1»	8,5	0,470–0,800
R. prowazekii	–	0,080
Chlamydia psittaci	–	0,100–0,200
Coxiella burnetti	–	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 растворимой форме. Подтверждением этого 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° С), 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° С дает резкое снижение гемагглютинирующей активности, а при 60–70° С 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. 27), что подтверждает связь эпидемической активности очагов КР с инфицированностью переносчиков. 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.

Таблица 27

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
Всего по краю	7217	1,7	29,3

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 эффективным 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.

Повышение 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 культуры 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, безвитаминную диету у животных, циклофосфамид 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 в направлении как 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 им. 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 отрабатывались 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».

Всех 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 риккет-

сий 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, невозможностью перевести на другие модели без предварительного распассирования не менее чем в 5 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 КПЛ

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 иммуноглобулиновым 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. 28).

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.

С помощью РСК в модификации с набором антигенов риккетсий группы КПЛ и сывороток крови мышей СВА и рестрикционного анализа ДНК риккетсий проведена идентификация 8 штаммов риккетсий из районов Западной Сибири. Все они отнесены к *R. sibirica*, 7 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.

Таблица 28

Сопоставление результатов титрования цельнорастворимых антигенов в РСК, РНГА и ИФА

Исследуемый антиген	Титр антигена в РСК	Титр антигена в РНГА	Величина экстинции в ИФА
R. sibirica «Нецветаев»	1:2	1:128	0,477–0,770
R. sibirica «К-1»	1:2	1:128	0,371–0,405
R. sibirica «0107/87-Алтай»	1:2	1:64	0,402–0,521
R. sibirica «11/89-Сузун»	1:2	1:32	0,720
R. akari «Тогер»	1:2–1:4	–	0,955–1,679
R. akari «Каплан»	1:4	–	1,186

Примечание: «–» – отрицательный результат.

Метод картографирования в системе эпидемиологического надзора

В системе эпидемиологического надзора одним из эффективных методов комплексного слежения за эпидемическим процессом инфекционной (паразитарной) болезни является картографирование. Использование современных компьютерных средств и технологий оптимизировало многие процедуры составления тематических карт, позволило создавать их в электронном виде и осуществлять эпидемиологическую и медико-географическую оценку территории, интегрируя большой массив разнородной информации.

Медико-географические и эпидемиологические исследования неразрывно связаны с пространственным анализом, реализуемым посредством картографирования. В настоящее время при изучении природно-очаговых болезней используются два основных подхода к пониманию и определению очага инфекции: ландшафтно-географический (Павловский, 1944) и экосистемный (Беклемишев, 1959). Объединяющим моментом всех определений природного очага заболевания является признание факта центральной системообразующей роли возбудителя инфекции любой этиологии в структурной и функциональной организации рассматриваемых очагов зоонозов.

Выявление связей природно-очаговых инфекций с определенными ландшафтами, выдвинутое Е. Н. Павловским (1944), впервые было реализовано посредством медико-географического картографирования Б. В. Вершинским (1964), который заложил основы теории и показал на практике большие возможности картографических методов

в изучении и отражении пространственного размещения животного и, в частности, клещевого населения. Он, а также Г. С. Самойлова (1981), В. В. Воробьев, А. Р. Батуев (1996), В. Н. Мовчан (2004) и др. обосновали идею о том, что на начальном этапе медико-географической оценки территории следует использовать ландшафтный подход, т. е. в качестве базовой картографической основы должны быть взяты карты физико-географического районирования и ландшафтные. Вопросы составления карт нозогеографических систем наиболее детально рассмотрены иркутскими учеными на примере территории Сибири (Симонович и др., 1978).

Картографический метод успешно используется при оценке риска заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней. В данном случае риск рассматривается как вероятность наступления какого-либо неблагоприятного события (Черкасский, 2007), как мера для количественного измерения опасности, представляющая собой векторную (т. е. многокомпонентную) величину, измеренную, например, с помощью статистических данных или рассчитанную с помощью имитационных моделей, включающих количественные показатели (Сердюцкая, Яцишин, 1990).

Картографическая оценка рисков заражения природно-очаговыми болезнями выполняется двумя способами. В большинстве случаев медико-географическая информация оказываются привязанной к административно-территориальным единицам, реже она соотносится с естественными природными ареалами или их сегментами (Рубанов, Тикунов, 2007; Сухорукова, 2006; Kurepina and al., 2006; Оберт и др., 2007). При оценке риска заражения населения большое внимание уделяется факторному подходу (Прохоров, 1964; Константинов, 1977; Келлер, Кувакин, 1998). Характер и степень выраженности факторов риска в окружающей среде определяют остроту медико-экологической ситуации (Большаков и др., 1999). Под оценкой предпосылок понимается установление силы связи между показателями географической среды (предпосылками) и явлением (распространением болезни). В основе выявления структуры потенциального нозоареала лежит, прежде всего, анализ географических особенностей территории, обеспечивающих возможность образования устойчивых очагов заболеваний человека (Митенко и др., 2006).

Поскольку существование природно-очаговых болезней обусловлено сложным комплексом географических факторов, в основу работы над картами положены принципы и методы комплексного

картографирования географической среды (Сочава, 1962, 1964, 1973; Вершинский, 1964). При целостном анализе составляемой серии взаимосвязанных картографических произведений, отражающих природные и частично социально-экономические условия болезни человека, создается комплексная карта, показывающая всю совокупность явлений, обуславливающих существование природно-очаговых болезней.

Первые картографические представления, демонстрирующие распространение передаваемых клещами инфекций, появились в 50-е годы XX столетия. Это были мелкомасштабные карты, показывающие ареалы распространения болезней. О. В. Бароян (1967) отмечает, что одним из ранних картографических отображений КР является картосхема «Мировое распространение сыпного тифа» (по *Simmons* и др., 1954). На ней бывший СССР показан как территория, свободная от заболеваемости данной инфекцией.

В 1963 г. была составлена нозогеографическая карта СССР «Болезни с природной очаговостью» (Вершинский, Симонович, 1964). При ее создании применялся геосистемный подход, а в качестве основы использовалась карта растительности СССР (масштаб 1:10 000 000, 1960 г.). На нозогеографической карте центральная и западная части края показаны как территории с природными предпосылками и очагами клещевого сыпного тифа Азии, на северо-западе – в сочетании с омской геморрагической лихорадкой.

Результатом комплексных медико-географических исследований клещевых инфекций азиатской части России, проводившихся учеными Института географии Сибири и Дальнего Востока СО АН СССР в 60–70-х годах XX века, стала серия мелкомасштабных картографических изображений, составленных под общей редакцией акад. В. Б. Сочавы (Опыт создания карты, 1974). Карты «Иксодовые клещи» и «Распространение видов иксодовых клещей, имеющих эпидемиологическое значение» содержат информацию по размещению типов населения иксодовых клещей – основных эпидемиологически значимых переносчиков сибирского клещевого риккетсиоза (СКР) и других клещевых инфекций. На территории Алтайского края выделено несколько типов населения клещей: лугово-степной (*D. reticulatus* и *D. marginatus*), сухостепной (*D. marginatus* и *D. reticulatus*), лесостепной (*D. reticulatus* и *I. persulcatus*, местами в сочетании с *D. marginatus, D. silvarum* и *H. concinna; D. reticulatus, I. persulcatus* и *D. marginatus),* интразональный (*I. persulcatus* и *D. reticulatus*,

местами в сочетании с *D. marginatus* и *D. silvarum)* и средне- и южнотаежный (*I. persulcatus*). Нанесены границы ареалов видов иксодовых клещей и места находок видов за пределами границ ареалов (*I. persulcatus, H. concinna, D. marginatus, D. reticulatus* и *D. silvarum.*). По карте «Клещевой риккетсиоз. Напряженность циркуляции возбудителя клещевого риккетсиоза» на большей территории Алтайского края отмечается высокий уровень, на севере (небольшой участок) – низкий с повышением до среднего в связи с освоением территории. Однако лишь в долине р. Оби и самом юге региона возможна кратковременная циркуляция возбудителя КР.

В 1978 году в результате специальных исследований и анализа большого объема информации фондовых материалов медико-географической группой Алтайской экспедиции географического факультета Московского университета и Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР, Алтайского эпидотряда по борьбе с клещевым энцефалитом Института полиомиелита и вирусных энцефалитов были составлены медико-географические карты природно-очаговых болезней и вероятности заражения населения на территории Алтайского края (включая Республику Алтай): «Иксодовые клещи» и «Клещевой риккетсиоз» (Алтайский край. Атлас, 1978).

На карте «Иксодовые клещи» показаны ареалы с господством отдельных видов клещевого населения с привязкой к природным контурам, а также распаханные территории, лишенные постоянного населения клещей. На севере края превалируют клещи *I. persulcatus* и *D. reticulatus,* на западе – *D. marginatus* и *D. reticulatus*, в центральной части и на востоке – *I. persulcatus, D. marginatus* и *D. reticulatus.* Юг края представлен большим разнообразием сочетаний ареалов господства клещей *I. persulcatus, D. silvarum, H. concinna, D. marginatus* и *D. reticulatus*. Основной вид, заселяющий долины р. Оби и крупных ее притоков, – это *D. reticulatus.* На территориях долин рек древнего стока господствует *D. marginatus*.

Карта «Клещевой риккетсиоз» содержит информацию о типах природных очагов, устанавливающих связь между клещами и типичными для каждого из видов биотопами, число лет со случаями заболеваний людей по населенным пунктам (1957–1966 гг.) и иммунную прослойку среди лиц старше 20 лет из числа обследованных. Основную часть территории Алтайского края составляют предгорно- и равнинно-степные и лесостепные типы природных очагов со средним риском заражения СКР.

Медико-географическая карта «Азиатская часть России с медико-географической информацией при освоении новых районов Сибири» приводится в работе Б. Б. Прохорова (1979). На ней отображены типы территорий по уровню комфортности, характеру природного и техногенного прессинга на здоровье населения, особенностям адаптации пришлого населения и предпосылкам болезней. Предпосылки КР показаны на Южносибирском таежном низкогорье Алтайского края (юг, юго-восток, III-11 тип территории по уровню комфортности), а также животноводческо-земледельческие территории с интенсивной урбанизацией (север, северо-восток, IV-13).

Для получения информации об эпидемическом состоянии в регионах часто используют карты и картосхемы, составленные на основе административно-территориального деления. В ряде работ (Рудаков и др., 1989; Рудаков, Оберт, 2001) представлены «Картосхема риска заражения возбудителем клещевого риккетсиоза населения Кемеровской области и Алтайского края» и «Эпидемиологическое районирование Западной Сибири по клещевому риккетсиозу». Большинство районов Алтайского края на них изображены как территории высокого и среднего рисков инфицирования СКР.

Картосхема «Эпидемиологическое районирование Сибири и Дальнего Востока по клещевому риккетсиозу» (Ястребов и др., 1996) явилась результатом комплексной оценки следующих показателей: типы населения иксодовых клещей – основных эпидемиологически значимых переносчиков, уровень их зараженности и частота контактов с человеком (присасывание), среднемноголетний уровень заболеваемости (на 100 тыс. населения) и административные районы с разным уровнем заболеваемости КР. На схеме отображены эпидемиологические зоны и участки по степени риска заражения: высокий (1), средний (2), низкий (3). Высокий риск заражения на территории Алтайского края показан ареалом, протянувшимся с юга-запада на север, и на востоке. Средней степени риска соответствует центральная часть и частично восточная. Низкий риск на карте отмечен на севере, западе и отчасти на юге и юго-востоке.

В конце 1990-х – начале 2000-х годов в Институте водных и экологических проблем СО РАН под руководством И. А. Хлебовича (Хлебович и др., 2000) была предпринята попытка классификации геосистем по предпосылкам природно-очаговых болезней и медико-географического районирования по совокупности природных предпосылок болезней человека на провинциальном уровне физико-географического

районирования Алтайского края. В результате была составлена серия медико-географических картосхем. На них отражение нашел и КР. По выполненной оценке риска наибольшее проявление предпосылок КР показано в долинах рек древнего стока и р. Алей, минимальный риск наблюдается в Предалтайской провинции.

Рядом авторов, исследующих медико-эпидемические ситуации, составлялись картосхемы как более упрощенное изображение, однако позволяющее установить причины возникновения территорий повышенного риска инфицирования и проследить пространственно ориентированную эпидемическую нестабильность. В работе С. Н. Шпынова «Генотипирование риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, выявленных в России и Казахстане» (2003) приведена картосхема распространения иксодовых клещей по территории России и Казахстана. Наибольшее видовое разнообразие клещей наблюдается в Алтайском крае и в сопредельных регионах по распространению риккетсий группы КПЛ (клещевая пятнистая лихорадка) – *Rickettsia sibirica.*

Применение компьютерных технологий в области медицинской географии открыло новые возможности создания карт природно-очаговых болезней, обработки больших объемов информации в интерактивном (диалоговом) режиме, получения качественных изображений, долговременного хранения информации на машинных носителях, многократного использования ее для составления разнообразных карт (Атоян, 2004).

Используя ландшафтный подход при анализе медико-географической ситуации по риску заражения возбудителями природно-очаговых болезней, оптимально применять географические информационные системы (ГИС). Они являются программно-техническим комплексом, обеспечивающим автоматизированный сбор, обработку, хранение, анализ, отбор и распространение пространственно координированной информации. В ГИС осуществляются интеграция баз данных и операции над ними, среди которых имеются запросы и статистический анализ с мощными средствами представления данных, результаты выборок и аналитических расчетов в наглядной картографической форме. С учетом вышесказанного геоинформационное картографирование по-новому раскрывает возможности исследования территориальных закономерностей, анализа и познания природных, экологических и эпидемиологических факторов, способствует выявлению и изучению территориальных систем развития различной природы и разного масштабного уровня (Батуев, Галес, 2007).

При геоинформационной картографической оценке рисков заражения населения природно-очаговыми болезнями целесообразно использование как минимум двухступенчатой типизации территории: региональной (масштаб 1:1000 000 ÷ 200 000) и топологической (масштаб крупнее 1:200 000) вследствие разной медико-географической значимости отдельных групп факторов. Типы территорий регионального уровня соответствуют зональным особенностям климатических условий. Внутрирегиональная топологическая дифференциация позволяет показывать различия в структуре медико-географической ситуации на уровне отдельных районных подразделений (административных), что соответствует отражению закономерностей территориальной приуроченности природно-очаговых болезней. Практически объектом оценки и картографирования выступают на региональном уровне ландшафтные типы территорий (провинция – ландшафт/район), а на топологическом – непосредственно природные комплексы в соответствии с принятым уровнем детальности ландшафтных исследований и картографирования (местность – фация).

Обобщение материалов на базе картографирования является не только методом комплексного медико-географического исследования территории, но и важным этапом планирования дальнейших научных изысканий. Совершенство результирующей медико-географической карты определяется полнотой используемых параметров, правильностью их отбора. Информация о конкретной территориальной медико-географической системе должна всесторонне отражать ее содержание, давать представление об эпидемиологической составляющей, о потенциальной опасности, а также факторах, влияющих на них (абиотических, биотических, антропогенных и социально-экономических). Современные компьютерные технологии и программные средства позволяют интегрировать весь этот информационный комплекс, всесторонне оценить территорию по риску заражения природно-очаговыми болезнями и выдать совокупный результат в требуемых границах территориального деления (административного или природного).

С внедрением компьютерных технологий и ГИС появилась возможность применять математический аппарат моделирования тематического содержания карт и создавать типологические, синтетические и системные медико-географические карты высокого уровня. Геоинформационное картографирование по-новому раскрыло возможности комплексного исследования закономерностей, анализа

и познания экологических факторов возникновения и существования природно-очаговых болезней человека. Автоматизировались процессы осуществления мониторинговых, прогнозных, оценочных и прочих видов работ. С ГИС упростилось выполнение следующих задач:

– представление на картах разного масштаба медико-экологической обстановки (по природным и природно-техногенным рискам и опасностям, различным заболеваниям);

– создание карт с определенным временным интервалом обусловлено скоростью изменения медицинской и/или экологической обстановки в сжатые сроки (непредвиденные и быстро меняющиеся ситуации);

– быстрое сопоставление различных данных и составление карт для выяснения развития и возможных причин неблагополучных ситуаций, а также для оперативного реагирования (Жалковский, 2005).

Методика нозогеографического моделирования средствами ГИС

В медико-географическом аспекте любая исследуемая территория, на которой существуют природные предпосылки болезней человека, является сложной структурой. Системный подход дает возможность упорядочить правила для выбора оптимального решения, уточнить взаимосвязь между переменными, описывающими состояние природной среды, и показателями здоровья, улучшить планирование предстоящих мероприятий. При этом существенная роль отводится комплексному анализу данных и математическому аппарату геоинформационного моделирования.

Медико-статистические данные обычно не в полной мере отражают степень напряженности эпидемической ситуации на исследуемой территории. Их информативность повышается в случае сопоставления с определенными характеристиками состояния окружающей среды: абиотическими и биотическими, природными предпосылками болезней человека, антропогенным и социально-экономическим факторами. В предлагаемой методике используется системный подход анализа территории по риску заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней с помощью ГИС (Курепина, 2010; 2011). Благодаря возможностям компьютерных технологий осуществляются:

– интеграция разнородных данных (характеристика природных условий антропогенного воздействия на медико-географическую

ситуацию, эпидемиологические показатели в границах различного территориального деления, включая административное, природное региональное и топологическое);

– определение количественных значений риска заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней;

– получение оценочной картографической модели местности.

Алгоритм геоинформационно-картографической оценки территории по риску заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней состоит из двух этапов: постановочно-проблемного и инвентаризационно-аналитического.

На постановочно-проблемном этапе выполняются действия подготовительного характера: выбор объекта исследования и математической основы карты, анализ статистических данных природно-очаговых болезней, типизация и отбор приоритетных показателей факторов окружающей среды (абиотического, биотического, антропогенного и социально-экономического), подбор ландшафтной основы.

Использование ГИС на данном этапе позволяет анализировать наибольшее число значимых факторов, влияющих на экологическую цепь от природных предпосылок болезней человека до появления самой болезни, через их количественные показатели. В целом эффективность геоинформационно-картографической модели зависит от того, насколько точно удалось установить и описать экологические механизмы действия каждого из факторов моделируемой экосистемы.

На инвентаризационно-аналитическом этапе медико-географического анализа территории выполняется расчет показателей эпидемиологического, потенциального и актуального рисков заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней посредством ГИС-технологий. Показатели являются характеристиками площадных объектов, далее называемых нозоареалами и понимаемых как «территория с возможностью возникновения заболеваний» (Беляков, Яфаев, 1989).

В данном исследовании *эпидемиологический риск* заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней определяется произведением среднего уровня эпидемического фона (отношением числа случаев болезни, выявленных в определенной группе населения за рассматриваемый период времени, к общей численности населения) и индекса частоты (отношение числа лет, в которых регистрировалась заболеваемость, к рассматриваемому периоду). Он может быть рассчитан как для административно-территориальных единиц, так и для природных комплексов.

Для решения проблемы несовпадения границ единиц физико-географического деления и административных районов предусмотрен алгоритм расчета их соответствия. Административный район включается в расчет, если не менее 30 % его площади расположено в границах рассматриваемой природной территории. Общий показатель эпидемиологического риска этой территории является средней величиной учитываемых районов.

Потенциальный риск заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней для административных единиц и природных комплексов определяется по ареалам природных предпосылок заражения, которые устанавливаются в соответствии с легендой к ландшафтной карте. Количественное значение показателя вычисляется как отношение суммарной площади ареалов с природными предпосылками заражения к общей площади района (либо природного комплекса).

Антропогенная трансформация естественных экосистем непосредственно или косвенно влияет на все уровни и механизмы развития медико-географической ситуации, связанной с природно-очаговыми болезнями. Расчет *актуального риска* возникает с необходимостью уточнения территорий с природными предпосылками заражения в соответствии с показателями антропогенного фактора. Он вычисляется как отношение суммарной площади ареалов природных предпосылок заражения с учетом антропогенного фактора к общей площади административно-территориальной единицы (либо природного комплекса).

Комплексным оценочным показателем территории, характеризующим вероятность заражения населения возбудителями природно-очаговых болезней, является *фактический риск*. Для административных единиц и природных комплексов он вычисляется как произведение значений актуального и эпидемиологического рисков соответственно. Для смежных административных территорий с однотипными ландшафтами фактический риск определяется как среднее значение показателей возможного инфицирования в отдельных ландшафтах.

По вычисленному фактическому риску разрабатывается оценочная шкала и устанавливаются интервалы, характеризующие степень риска. Разбивка на интервалы выполняется встроенными средствами ГИС с использованием метода равных площадей. Число рангов выбирается в соответствии с общепринятыми методиками оценки риска и с учетом количества оцениваемых данных (Заруцкая, Красильникова, 1989; Малхазова, 2001).

Геоинформационно-картографическая оценка территории Алтайского края по риску заражения возбудителем клещевого риккетсиоза

Алтайский край находится в юго-восточной части Западно-Сибирской равнины, сменяющейся к югу Предалтайской предгорной равниной и горами Алтая, а в восточном направлении – Предсалаирской предгорной равниной и Салаирским кряжем. Простирание его более чем на 350 км с севера на юг и до 500 км с запада на восток по обе стороны от р. Оби отражается в разнообразии природных условий региона (Природное районирование..., 1958; Винокуров, 1994). Значительная площадь территории, сложность ландшафтной структуры, разнообразие климата обуславливают исследование природных предпосылок риска заражения населения СКР на региональном и топологическом уровнях.

Согласно физико-географическому районированию Алтайского края, выполненному в ИВЭП СО РАН (Цимбалей, Винокуров, 1988; Винокуров, Цимбалей, 2006), территория края входит в состав двух физико-географических стран – Западно-Сибирской и Алтае-Саянской. Западно-Сибирская страна занимает преобладающую часть территории края (более 80 %) и включает степную (сухостепную, засушливо-степную и умеренно-степную) и лесостепную (северо-, средне- и южно-лесостепную) зональные области. В степную зону входят Кулундинская, Южно-Приалейская и Предалтайская провинции, а в лесостепную – Верхне-Обская и Предсалаирская провинции.

Алтае-Саянская область гор Южной Сибири в границах края имеет деление по высотным поясам: низкогорный лесной, низкогорный степной и лесостепной, среднегорный лесной и высокогорный степной. Салаирскую и Северо-Восточную Алтайскую провинции занимает низкогорный лесной пояс. Территории трех остальных высотных поясов образуют Северо-Алтайскую и Северо-Восточную Алтайскую провинции.

Провинциально-зональное деление территории в полной мере может быть использовано в целях нозогеографического картографирования риска заражения населения КР на региональном уровне. Оно отражает дифференциацию природных условий, определяющих предпосылки болезней человека. Наиболее теплой и сухой является западная, равнинная часть края. К северу, востоку и юго-востоку происходит постепенное уменьшение запасов тепла и увеличение влаги. Наибольшее увлажнение

наблюдается в предгорных и горных районах. Все это создает благоприятные условия для существования на территории края большого видового разнообразия основных переносчиков инфекций – клещей.

Для установления механизмов действия экологических факторов моделируемой экосистемы от возбудителя – «инфекта» до заражения им человека была установлена экологическая цепь, представленная на рис. 14.



Рис. 14. Экологическая цепь заражения человека сибирским клещевым риккетсиозом

Далее на основе типизации экологических факторов риска заражения населения возбудителем КР были определены приоритетные показатели биотического фактора (табл. 29):

Таблица 29

Показатели биотического фактора, определяющие существование КР в Алтайском крае

Показатели		Источник информации
Биотопы	Степь, лесостепь, закустаренные и пойменные участки долин рек	Коклягина, 1963; Алтайский край. Атлас, 1978; Рудаков и др., 1988; Бусыгин и др., 1988; Рудаков, Оберт, 2001
Клещи-переносчики	*D. marginatus, D. reticulatus, D. silvarum, H. concinna*	Пионтковская, Коршунова, 1960; Тарасевич и др., 1977; Рудаков и др., 1988; Бусыгин и др., 1988; Оберт, 1990; Рудаков, Оберт, 2001; Салдан и др., 2002
Прокормители клещей, распространители инфекций	Млекопитающие, птицы, а также домашние животные	Кирьянов, 1963; Кузнецова, 1963; Тарасевич и др., 1977; Горбунов и др., 1980; Петрович и др., 1980; Оберт и др., 2001; Салдан и др., 2002

Ландшафтная приуроченность КР является сложной, т. к. основными переносчиками данной болезни в крае являются четыре вида клещей: *D. marginatus, D. silvarum, D. reticulatus* и *H. concinna.* Каждый из видов обитает в определенном биотопе. Прокормителями клещей в крае

являются, прежде всего, мелкие лесные грызуны, птицы. Занос инфекции в сельской местности в жилую зону происходит за счет домашних животных.

Алтайский край является регионом с развитым сельским хозяйством. Большая часть его территория распахана, что определенным образом влияет на распространение клещевых инфекций. Исследовательская задача картографической оценки территории Алтайского края по КР определила выбор масштабного ряда карт, а также уровень ландшафтов как единиц изучения. Для оценки территории края по риску заражения клещевыми инфекциями использовались: картосхема физико-географического районирования Алтайского края и ландшафтная карта масштаба 1:500 000, содержащая 111 контуров (местностей). Работа выполнялась с использованием программного средства компании ESRI ArcView.

В данной работе расчет эпидемиологического риска осуществлялся в соответствии с методикой геоинформационно-картографического моделирования по статистическим данным о заболеваемости КР населения административных районов Алтайского края (1990–2002 гг.), предоставленным Управлением Роспотребнадзора по Алтайскому краю.

За рассматриваемый период времени показатели заболеваемости КР в Алтайском крае (среднемноголетние – 40,5, табл. 30) значительно превышали российские показатели (среднемноголетние – 1,6).

Таблица 30

Показатели заболеваемости КР на 100 тыс. населения

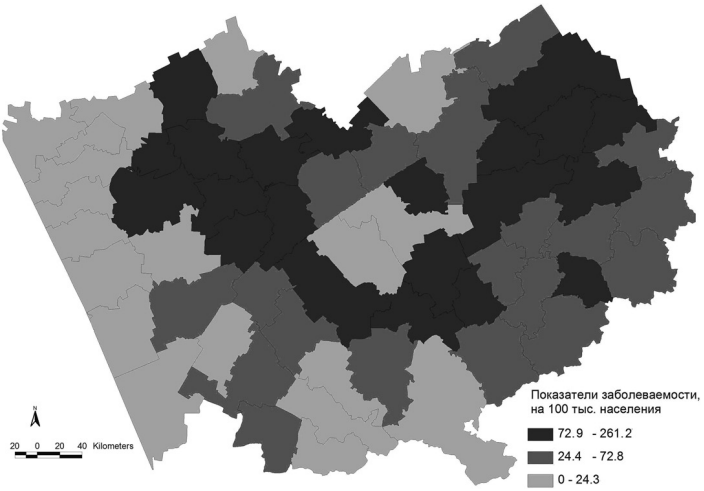
Годы						
1990/1991	**1992/1993**	**1994/1995**	**1996/1997**	**1998/1999**	**2000/2001**	**2002**
Россия						
1,0/1,0	1,2/1,1	1,5/1,6	1,5/1,6	1,7/2,4	1,8/2,4	2,0
Алтайский край						
25,3/24,4	36,9/21,8	39,0/38,0	33,3/35,1	45,7/65,1	51,5/70,4	40,6

Эпидемиологический риск заражения населения КР в административных районах края рассчитывался по формуле:

РКскр = Іскр – Zскр, где *РКскр* – коэффициент заболеваемости КР; *Іскр* – показатель среднего уровня эпидемического фона административного района; *Zскр* – интенсивность заболеваемости, равная 13 лет (с 1990 по 2002 г.).

По расчетным среднемноголетним показателям и интенсивности заболеваемости населения районов края КР были построены картографические модели (рис. 15).

а)



б)

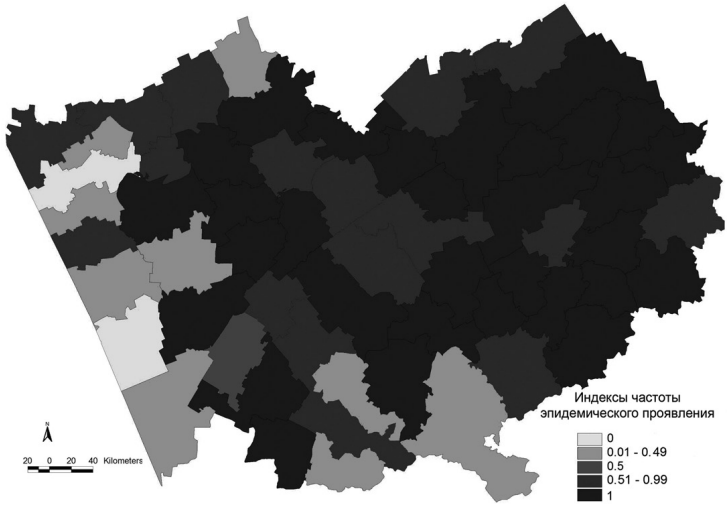


Рис. 15. Среднемноголетний показатель заболеваемости (а) и интенсивность заболеваемости (б) населения районов Алтайского края КР за период с 1990 по 2002 г.

Вычисленные коэффициенты заболеваемости населения для каждого административного района края представлены в табл. 31.

Для физико-географических провинций расчет эпидемиологического показателя заражения населения КР производился по РК (1990-2002 гг.). При этом анализировались административные районы, площадь которых в провинциях составляет не менее 30 %. Для этого сначала определялись районы, расположенные в физико-географических провинциях, а затем автоматически – их площади.

Эпидемиологический риск для провинции определялся как среднее значение от суммы коэффициентов заболеваемости населения входящих в нее районов (табл. 32).

Таблица 31

Коэффициент заболеваемости населения административных районов Алтайского края

Административный район	I	Z	РК	Административный район	I	Z	РК
Алейский	12,7	0,6	7,8	Павловский	43,8	1,0	43,8
Алтайский	68,2	1,0	68,2	Панкрушихинский	77,0	0,7	53,3
Баевский	164,4	1,0	164,4	Первомайский	43,7	1,0	43,7
Бийский	45,1	1,0	45,1	Петропавловский	98,3	1,0	98,3
Благовещенский	98,3	1,0	98,3	Поспелихинский	39,8	0,9	36,7
Бурлинский	8,1	0,8	6,2	Ребрихинский	35,6	0,8	30,1
Быстроистокский	49,1	1,0	49,1	Родинский	0,3	0,1	0,0
Волчихинский	62,0	1,0	62,0	Романовский	203,1	1,0	203,1
Егорьевский	7,9	0,4	3,0	Рубцовский	71,3	1,0	71,3
Ельцовский	55,6	1,0	55,6	Славгородский	0,0	0,0	0,0
Завьяловский	261,2	1,0	261,2	Смоленский	31,7	1,0	31,7
Залесовский	29,5	0,8	22,7	Советский	113,5	1,0	113,5
Заринский	115,9	1,0	115,9	Солонешенский	44,3	0,8	34,1
Змеиногорский	6,2	0,5	3,3	Суетский	111,6	0,8	85,8
Зональный	30,7	0,9	28,4	Табунский	1,8	0,2	0,4
Калманский	101,4	1,0	101,4	Тальменский	4,0	0,8	3,0
Каменский	72,7	1,0	72,7	Троицкий	76,3	1,0	76,3
Ключевской	1,1	0,2	0,2	Тюменцевский	115,3	0,8	88,7
Косихинский	94,0	1,0	94,0	Угловский	0,9	0,2	0,1
Красногорский	72,6	1,0	72,6	У-Калманский	74,2	1,0	74,2
Краснощековский	27,0	1,0	27,0	У-Пристанский	118,7	1,0	118,7
Крутихинский	5,8	0,3	1,8	Хабарский	24,3	0,8	20,5
Локтевский	28,9	1,0	28,9	Целинный	131,8	1,0	131,8
Мамонтовский	85,7	1,0	85,7	Чарышский	1,0	0,1	0,1
Михайловский	0,0	0,0	0,0	Шелаболихинск	86,0	1,0	86,0
Немецкий	0,4	0,1	0,0	Шипуновский	109,1	1,0	109,1
Новичихинский	29,8	0,7	20,6				

Примечание: I – среднегодовой показатель заболеваемости; Z – интенсивность заболеваемости; РК – коэффициент заболеваемости.

Таблица 32

Результаты расчетов показателей эпидемиологического риска заражения населения КР для провинций Алтайского края

№ п/п	Провинция	Эпидемиологический риск $РКр_скр_j$
1	Кулундинская	13,5
2	Южно-Приалейская	63,3
3	Предалтайская	40,6
4	Верхне-Обская	67,3
5	Предсалаирская	62,8
6	Северо-Западная Алтайская	6,2
7	Северо-Алтайская	51,1
8	Северо-Восточная Алтайская	72,6
9	Салаирская	81,8

Потенциальный риск заражения КР определялся по характеру распространения клещей вида *D. marginatus, D. silvarum, H. concinna* (степные) и *D. reticulatus* (луговой). Метод составления карты потенциального размещения населения иксодовых клещей был основан на использовании растительности как ландшафтном индикаторе, что позволило выявить основные связи распространения членистоногих со всеми остальными факторами географической среды на большей части картографируемой территории края. По ландшафтным местностям были определены условия существования основных переносчиков инфекций и построены геоинформационно-картографические модели (рис. 16 на с. 146). Основными биотопными характеристиками у клещей *D. marginatus* являются степные ландшафты и лесостепи, у *D. silvarum* – степные ландшафты, у *D. reticulatus* – луговые участки, влажные сосновые леса и у *H. concinna* – поймы рек, предгорная лесостепь, горно-таежные участки.

Составленные карты сопоставлялись с ранее изданными картографическими материалами «Иксодовые клещи» и «Клещевой риккетсиоз» (Алтайский край. Атлас, 1978). Принципиальных различий при этом выявлено не было.

Трансформация карты «Грызуны и зайцеобразные», составленной на азиатскую часть России (Картографирование населения..., 1988), и наложение ее на оцениваемую картографическую основу позволили убедиться в том, что прокормители клещей и теплокровные хозяева рассматриваемых инфекций (мелкие млекопитающие) заселяют фактически всю территорию Алтайского края и не имеют обособленных ареалов. К сожалению, эта карта мелкомасштабна и не дает права производить по ней корректировку при определении потенциального риска заражения населения возбудителем КР.

Картографическая модель «Потенциальный риск заражения населения Алтайского края клещевым риккетсиозом» была получена на основе обобщения ареалов потенциального обитания клещей вида *D. marginatus, D. silvarum, D. reticulatus* и *H. concinna* (рис. 17).

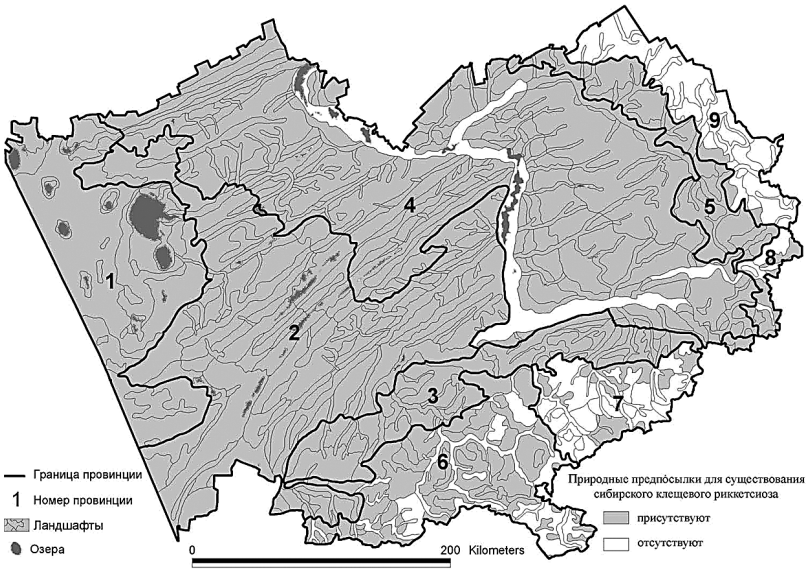


Рис. 17. Потенциальный природный риск заражения населения Алтайского края возбудителем клещевого риккетсиоза (провинции и их площади, км²: 1 – Кулундинская, 19 344,6; 2 – Южно-Приалейская, 41 556,4; 3 – Предалтайская, 10 772,3; 4 – Верхне-Обская, 58 517,9; 5 – Предсалаирская, 6949,7; 6 – Северо-Западная Алтайская, 15 158,1; 7 – Северо-Алтайская, 6946,7; 8 – Северо-Восточная Алтайская; 9 – Салаирская, 7817,1)

Для проверки и возможной корректировки ареалов потенциального риска заражения клещевым зоонозом по данным клиники детских инфекционных болезней АГМУ Министерства здравоохранения и социального развития РФ было выполнено моделирование точечной привязки мест заражения населения края КР (1999–2005 гг.) (рис. 18), подтвердившее правильность их выделения.

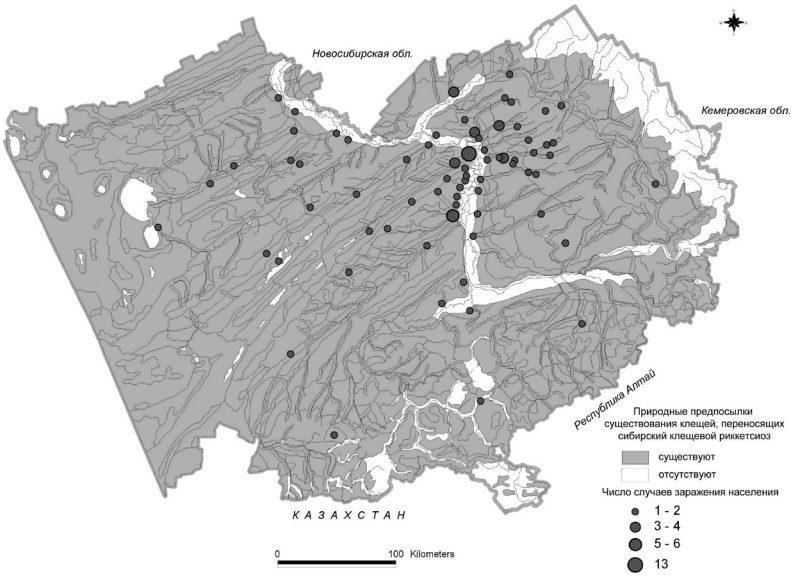


Рис. 18. Места заражения населения Алтайского края возбудителем клещевого риккетсиоза в 1999–2005 гг.

Последовательность определения и расчета потенциального риска

Автоматически определяются:

1) площади провинций (Sp_j, км^2);

2) площади ландшафтов с риском заражения КЗ в каждой провинции (Sm_скр), км^2.

Вычисляются:

1) площади ареалов с риском заражения КЗ для каждой провинции ($S_скр_j$), км^2;

2) оценочные весовые коэффициенты $\left[Рскр_j = \frac{S_скр_j}{Sm} \right]$.

Последовательность определения и расчета актуального риска

Автоматически определяются:

1) площадь антропогенно измененных земель в ландшафтах (Saz), км^2;

2) площадь ландшафтов с риском заражения КЗ с вычетом антропогенно измененных земель (S′m_скр), км^2.

Вычисляются:

1) площадь ареалов с риском заражения КЗ для каждой провинции с учетом антропогенного фактора (S′_скр$_j$), км^2;

2) оценочные весовые коэффициенты $\left[\text{P}'\text{рскр}_j = \frac{S'_скр_j}{Sm} \right]$.

Приоритетными показателями *антропогенного фактора* для Алтайского края по отношению к клещевым зоонозам являются: распашка земель, вырубка и гари. Для расчета актуального риска использованы информация, полученная в результате оценки территории края по потенциальному риску заражения населения КР, и картографические данные краевого земельного фонда (Карта земельного..., 1985). На основе этой карты была получена цифровая модель антропогенно нарушенных земель: распашка, вырубка, гари (рис. 19).

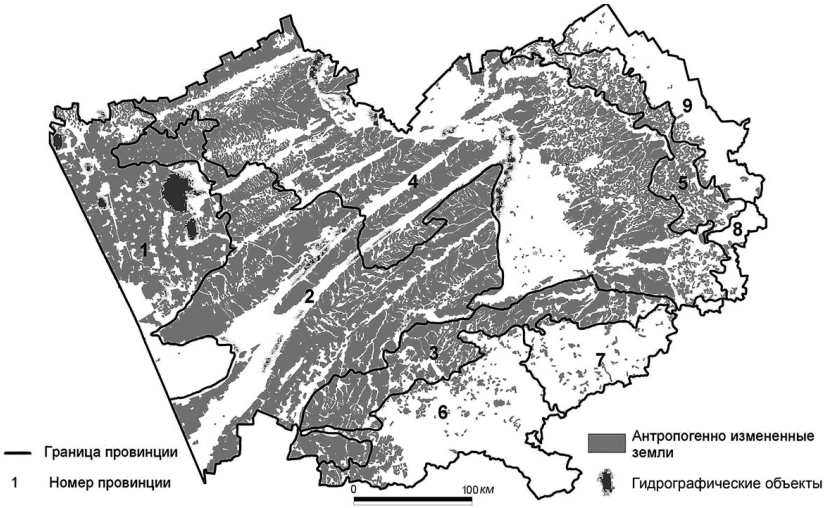


Рис. 19. Физико-географические провинции Алтайского края с антропогенно нарушенными территориями (пашни, гари, вырубка)

Большие площади распаханных земель способствовали существенному сокращению оцениваемых территорий с потенциальным риском заражения населения возбудителем КР.

Для расчета фактического риска заражения населения КР в границах физико-географических провинций анализировались данные, полученные по природным комплексам и по административным районам Алтайского края.

Последовательность определения и расчета фактического риска заражения нселения клещевым риккетсиозом

Автоматически определяются с учетом расчетов потенциального, актуального и эпидемиологического рисков площади ландшафтов с риском заражения КЗ с вычетом антропогенно измененных земель в границах административно измененных районов *P'j_кэ_:_ P'j_скр*).

Вычисляются:

– для административных районов:

1) оценочный коэффициент эпидемиологического риска

[$РК_j$_скр = I_j_скр · Z_j_скр];

2) оценочный коэффициент актуального риска

$$\left[P_j^{'}\text{скр} = \frac{S_j^{'}_скр}{Sm_j} \right];$$

3) оценочный коэффициент фактического риска

[F_j_скр = P_j_скр · $РК_j$_скр],

– для провинций оценочный коэффициент фактического риска

$$\left[P_j^{'}\text{скр} = \frac{S_j^{'}_скр}{Sm_j} \right].$$

При проведении медико-географической оценки провинций по риску заражения КР были проанализированы все административные районы Алтайского края. По коэффициентам заболеваемости КР и весовым коэффициентам актуального риска в районах (P'_i_скр) рассчитывался фактический риск заражения населения возбудителем природно-очаговой инфекции (КР) в провинциях (*Fpj*_скр), основанного на интеграции разнородной информации (природной, антропогенной и эпидемической).

На основе проведенной картографической оценки территории Алтайского края были получены оценочные коэффициенты по риску заражения населения КР: потенциальному, актуальному, эпидемиологическому и фактическому и построены геоинформационно-картографические модели (рис. 23, а–г).

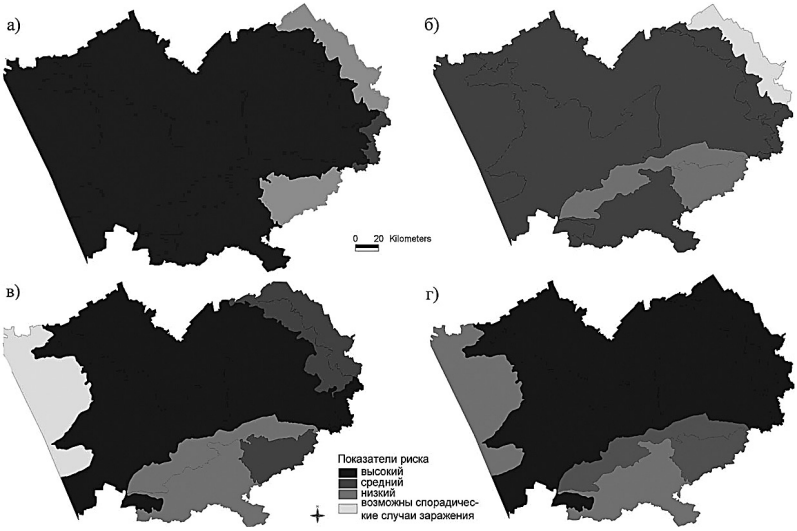


Рис. 20. Картографическая оценка рисков заражения населения возбудителем клещевого риккетсиоза для физико-географических провинций Алтайского края: потенциальная (а); актуальная (б); эпидемиологическая (в); фактическая (г)

Положенные в основу геоинформационно-картографического исследования понятия эпидемиологического, потенциального, актуального и фактического рисков позволили адекватно сопоставить исходную информацию, характеризующуюся несоответствием административных и природных границ, уточнить условия формирования нозоареалов.

На топологическом уровне комплексного рассмотрения природных предпосылок болезней человека с учетом антропогенного воздействия на них и во взаимосвязи с показателями заболеваемости населения были детализированы участки нозоареала КР в Алтайском крае с разной степенью риска инфицирования населения. Для этого для каждого из 60 районов края в соответствии с методикой геоинформационного-картографического моделирования природно-очаговых болезней последовательно были установлены оценочные показатели фактического риска. Учитывая характер распространения болезней с природной очаговостью (ареалы по природным контурам), для смежных административных территорий с однотипными ландшафтами фактический риск определялся как среднее значение рисков

для отдельных ландшафтов. В соответствии с произведенными расчетами в границах районов края были установлены оценочные значения показателей фактического риска и построена карта «Риск заражения населения Алтайского края клещевым риккетсиозом» (рис. 21 на с. 144–145).

На основе выполненного нозогеографического картографирования Алтайского края по КР было установлено: *высокий риск заражения населения (F_скр > 3,5)* в степной зональной области (Южно-Приалейская провинция), в лесостепной (Верхне-Обская провинция) и в Алтайской (Северо-Восточная Алтайская провинция, табл. 33). Характерными растительными индикаторами концентрации клещей являются для Южно-Приалейской провинции остепненные типчаково-ковыльные ассоциации, для Верхне-Обской – разнотравно-злаковая луговая лесостепь, а для Северо-Восточной Алтайской – разнотравно-злаковые луга.

Таблица 33

Дифференциация физико-географических провинций по степени риска заражения КР

Степень риска	Зональная область	Провинция	Характерный растительный индикатор
Высокая	Степная	Южно-Приалейская	Остепненные типчаково-ковыльные ассоциации
	Лесостепная	Верхне-Обская	Разнотравно-злаковая луговая лесостепь
	Алтайская	Северо-Алтайская	Злаково-разнотравная и разнотравно-злаковая степь
		Северо-Восточная Алтайская	Разнотравно-злаковые луга
Средняя	Лесостепная	Предсалаирская	Разнотравно-злаковые луга
	Салаиро-Кузнецко-Алатауская	Салаирская	
Низкая	Степная	Кулундинская	Типчаково-ковыльные сухие и разнотравно-типчаково-ковыльные засушливые степи
		Предалтайская	Разнотравная типчаково-ковыльная степь на равнинах и богаторазно-травная степь в поймах малых и средних рек
	Алтайская	Северо-Западная Алтайская	Луговые разнотравные степи и разнотравно-злаковые луга

Средний риск заражения (1,1 < F_скр ≤ 3,5) установлен в Предсалаирской и Салаирской провинциях с наиболее типичной в отношении расселения клещей – переносчиков КР растительностью – разнотравно-злаковые луга.

Низкий риск заражения (0 < F_скр ≤ 1,1) данной инфекцией в Алтайском крае наблюдается в Кулундинской и Предалтайской степной зональной области. Характерным растительным компонентом здесь являются типчаково-ковыльные сухие и разнотравно-типчаково-ковыльные засушливые степи (Кулундинская провинция), разнотравная типчаково-ковыльная степь на равнинах и богато-разнотравная степь в поймах малых и средних рек (Предалтайская провинция). В Северо-Западной Алтайской провинции клещи могут расселяться лишь в луговых разнотравных степях и на разнотравно-злаковых лугах среднегорья. В высокогорье клещи фактически отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия существенно изменились представления о распространении и экологии риккетсий группы КПЛ, к которой относится возбудитель КР – *Rickettsia sibirica*. На основе развития популяционного направления в изучении экологии риккетсий группы КПЛ нами получен ряд новых данных о закономерностях существования очагов КР в азиатской части России и Казахстане, о количественных и качественных характеристиках риккетсий и механизмах сохранения их в переносчиках. Целью данной работы являлось обобщение многолетнего изучения очагов КР с акцентом на полученные в последние годы принципиально новые результаты, существенно меняющие эпидемиологические и клинические подходы к этой инфекции.

Клещевой риккетсиоз зарегистрирован на 16 административных территориях Сибири и Дальнего Востока, а также в Северном и Восточном Казахстане. По данным последних лет, наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Алтайском крае, Еврейской АО, 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 наиболее высокие показатели заболеваемости КР отмечены в Дальневосточном регионе – 7,8 на 100 тыс. (от 6,7 до 8,4 в отдельные годы) и в Западной Сибири – 7,2 (6,7–7,7). При анализе динамики заболеваемости по регионам за 1985–1996 гг. отмечено, что в 1985–1986 гг. наиболее высокие показатели на 100 тысяч населения регистрировались в Восточно-Сибирском регионе, в 1987–1994 гг. – в Западно-Сибирском регионе и в 1995–1996 гг. – в Дальневосточном регионе.

За 70-летнюю историю изучения КР неоднократно отмечались периоды с различной эпидемической активностью очагов, свидетельствующие о цикличности эпизоотического процесса этой инфекции. Однако в отличие от предшествующих периодов с 1979 г. наблюдается непрекращающийся рост заболеваемости с ростом показателей более чем в 8 раз, что происходит преимущественно за счет Западной Сибири (Алтайский край, Республика Алтай) и Дальнего Востока. В современный период продолжается формирование нозоареала КР, что проявляется выявлением новых эпидемически активных очагов в Новосибирской, Тюменской, Курганской, Омской областях.

В качестве переносчиков возбудителя КР наибольшее эпидемиологическое значение имеют клещи подрода *Serdjukovia* рода *Dermacentor (D. nuttalli, D. marginatus, D. silvarum)* и *Haemaphysalis* (преимущественно *H. concinna*). Генетически верифицированная *R. sibirica* выявлена преимущественно в клещах *D. marginatus* (Западная Сибирь), *D. nuttalli* (горные степи и лесостепи Западной и Восточной Сибири), *D. silvarum* и *H. concinna* (Дальний Восток, некоторые территории юга Сибири). Их инфицированность по данным биопроб по регионам отличалась и составляла для *D. marginatus* – 1,15 % (Алтайский край), для *D. nuttalli* – 2,75 % (Красноярский край), 0,97 % (Республика Алтай), 0,52 % (Читинская область), 0,35 % (Бурятия), для *D. silvarum* – 0,5 % (Амурская область), 0,26 % (Алтайский край), 0,2 % (Приморский край), для *H. concinna* – 1,39 % (Амурская область), 0,72 % (Алтайский край), 0,66 % (Приморский край), 0,65 % (Хабаровский край), 0,26 % (Кемеровская область).

Не установлено четкой корреляционной связи между инфицированностью переносчиков *R. sibirica* по данным биопроб на морских свинках и заболеваемостью КР как в территориальном, так и во временном аспектах. Современные данные молекулярной идентификации циркулирующих в очагах клещевого риккетсиоза представителей *Rickettsiales* свидетельствуют о гетерогенности их биологических и генетических характеристик, что, несомненно, оказывает существенное влияние на заболеваемость и требует углубленного специального изучения.

Изучение коллекции патогенных для морских свинок штаммов *R. sibirica*, выделенных в различных частях нозоареала (Западная и Восточная Сибирь, Дальний Восток) в разные временные периоды (40–90-е годы) из различных источников (кровь больных, иксодовые клещи четырех видов), показало их идентичность по генотипу и антигенным характеристикам (МКА) с риккетсиями группы КПЛ. Вместе с тем указанные штаммы существенно отличались по вирулентности и иммуногенным свойствам.

Метод биопроб на морских свинках позволяет выявлять только вирулентную часть популяций риккетсий, гомогенную по результатам генетического исследования и анализа антигенной структуры с МКА, т. е. выявлять риккетсии с генотипом и серотипом *R. sibirica* соответственно. Указанное диктует необходимость использования новых подходов для оценки количественных и качественных изменений популяций риккетсий в природных очагах.

В связи с тем, что инфицированность переносчиков является одним из показателей, наиболее часто используемых для оценки активности природных очагов, нами проведено изучение в МФА риккетсиофорности клещей 6 видов на территориях с различным уровнем заболеваемости клещевым риккетсиозом. Наиболее высокие показатели по регионам выявлены при исследовании переносчиков в Центральном Казахстане (43,5 %) при отсутствии заболеваемости клещевым риккетсиозом. Зараженность *D. daghestanicus* была выше, чем *D. marginatus*. В Омской области при отсутствии в тот период случаев КР инфицированность переносчиков была сопоставима с таковой на территориях Красноярского и Алтайского краев с высоким уровнем заболеваемости. В Тюменской области с низким риском заражения населения возбудителем КР инфицированность переносчиков не отличалась от данных по территориям со средним (Иркутская область) и высоким (Республика Алтай) риском заражения. По результатам однофакторного дисперсионного анализа установлены значимые различия между показателями индивидуальной инфицированности переносчиков в зонах с различным риском заражения населения.

Проведено также сравнительное изучение антигенной структуры риккетсий группы КПЛ на контрастных по эпидемиологическим параметрам территориях с использованием методов, позволяющих выявлять различные антигенные компоненты риккетсий – корпускулярные антигены (МФА с ПКА), растворимые антигены (ИФА), гемагглютинин (РНГА). При этом определены отличия в антигенной структуре циркулирующих штаммов. Для территорий с высокими показателями заболеваемости КР (Республика Алтай) была отмечена значительная инфицированность по результатам всех трех методов (от 60,4 % – в РНГА до 86,2 % – в ИФА). На территориях, где отсутствовала регистрация КР, при достаточно высоких показателях в ИФА и МФА результаты РНГА были существенно ниже. Возможно, это определяется отличиями в антигенной структуре *R. sibirica* и риккетсий группы КПЛ, циркулирующих на территориях без заболеваемости КР. В результате проведенных исследований впервые была установлена значительная инфицированность риккетсиями группы КПЛ, выявляемая при помощи МФА и ИФА, на территориях без случаев этой инфекции. Полученные результаты побудили расширить поиск дополнительных переносчиков и путей циркуляции отличающихся от *R. sibirica* апатогенных представителей группы КПЛ.

Проведены исследования мелких диких млекопитающих, нидиколов гнезд птиц и млекопитающих из числа мезостигматных клещей, пастбищных иксодид, кровососущих двукрылых, кошачьих блох и непаразитирующих фаз наземных краснотелковых клещей, собранных в различных ландшафтных зонах Западной Сибири (Новосибирская, Омская область), на наличие риккетсий группы КПЛ с применением МФА и ИФА.

В подзоне южной тайги риккетсии группы КПЛ выявлены в МФА в клещах *Hypoaspis (Pn.) marginepilosa* из гнезда *Clethrionomys sp.,* а также в 7,8 % – у нимф и в 18,7 % – у личинок *Ixodes trianguliceps* и единично – у нимф и личинок *Ix. apronophorus,* собранных с грызунов и насекомоядных. При исследовании селезенок мелких диких млекопитающих положительные результаты в ИФА получены в 4,3 % у красных полевок *(Cl. rutilus)* и в 3,4 % – у бурозубок *(P. sorex)*. В подзоне лесостепи риккетсии группы КПЛ обнаружены в нимфах *Eulaelaps stabularis, Hirstionyssus isabellinus, Hi. gudauricus* из гнезд узкочерепных полевок *(Microtus gregalis*), в клещах *I. lividus* – из гнезд береговых ласточек (*Riparia riparia*). В зоне степи риккетсии группы КПЛ обнаружены в клещах *Eu. stabularis, Haemagamasus ambulans, Androlaelaps glasgowi, Macrocheles matrius* из гнезд узкочерепных полевок. Кроме того, методом флюоресцирующих антител выявлены риккетсии группы КПЛ у кошачьих блох (*Ctenocephalides felis*), собранных с домашних кошек в г. Омске.

Все выявленные из полевого материала агенты можно характеризовать как неидентифицированные риккетсии группы КПЛ. Обнаружение их у имаго, нимф и личинок *I. trianguliceps*, собранных с грызунов и насекомоядных, может свидетельствовать об устойчивых экологических связях между мелкими дикими млекопитающими, иксодовыми клещами и риккетсиями данной группы. Особый интерес представляют находки возбудителя группы КПЛ в клещах *I. lividus,* собранных из гнезд береговых ласточек, миграционные связи которых просматриваются с весьма отдаленными территориями (Индия). Обнаружение неидентифицированных риккетсий у кошачьих блох не исключает возможности выявления новых видов, в частности *R. felis* – нового представителя группы КПЛ, описанного в США. Полученные данные свидетельствуют о возможности существования ранее неизвестных путей циркуляции риккетсий группы КПЛ на неэндемичных по клещевому риккетсиозу территориях.

Для дальнейшей оценки антигенной структуры циркулирующих штаммов возбудителя положительные по данным гемоцитового

теста в МФА с ПКА экземпляры иксодовых клещей с контрастных по эпидемиологическим характеристикам территорий (Алтайский край, Омская область, Карагандинская область Казахстана) были исследованы в МФА с МКА к риккетсиям группы КПЛ. При этом выявлены существенные отличия этих агентов не только по антигенной структуре, но и по вирулентности, а также трансовариальной и трансфазовой передаче.

Полученные нами результаты позволили предположить, что наряду с *R. sibirica* на обследованных территориях распространены другие виды риккетсий группы КПЛ, широта распространения и эпидемическая значимость которых требует дополнительного изучения. Отличающиеся от *R. sibirica* по молекулярно-биологическим и антигенным характеристикам, уровням вертикальной передачи и вирулентности риккетсии группы КПЛ занимают существенное место в структуре популяций возбудителя на территориях как с высоким уровнем заболеваемости КР, так и свободных от заболеваемости этой инфекцией.

В связи с отсутствием эффективных методических подходов для изучения авирулентных риккетсий клещевого биотипа и особенностей их экологии (тесные экологические и эволюционные связи с иксодовыми клещами) для получения новых данных о структуре их популяций нами была использована клещевая экспериментальная модель в сочетании с методами индикации и идентификации. Моделирование естественного цикла репродукции иксодид позволило выявить гетерогенность риккетсий по уровню вертикальной передачи, антигенным свойствам, вирулентности, а также изменение их антигенной структуры в зависимости от фазы метаморфоза переносчиков.

При изучении спонтанно инфицированных имаго *D. nuttalli* из эпидемически активного очага КР в Республике Алтай были выявлены различия уровня вертикальной передачи возбудителя, наиболее выраженные в первой генерации клещей: диапазон ТОП составил 10–100 %, ТПФ – 6–100 %. Из изученных 13 экспериментальных линий *D. nuttalli* только в трех из них удалось получить три и более генерации клещей. В них *D. nuttalli* отмечается увеличение доли инфицированных личинок и нимф из поколения в поколение.

Установлен также феномен значительного повышения концентрации риккетсий после питания голодных переносчиков. На основании результатов однофакторного дисперсионного анализа в двух линиях *D. nuttalli* выявлены достоверные различия между уровнем накопления возбудителя в личинках и нимфах, а также

в преимагинальных стадиях клещей этих же линий до и после кровепитания.

Анализ антигенной структуры риккетсий, пассировавшихся в различных экспериментальных линиях *D. nuttalli*, показал их отличие как от штаммов *R. sibirica,* так и между собой. Также было выявлено изменение антигенной структуры риккетсий в зависимости от фазы метаморфоза переносчика: возбудитель, содержащийся в клещах личиночной стадии, по результатам МФА с использованием МКА, как правило, не имел поверхностных белковых антигенных детерминант *(rOmpA*) риккетсий группы КПЛ. Риккетсии экспериментальных линий *D. nuttalli*, в которых удалось получить 3–5 последовательных генераций иксодид, были авирулентны для морских свинок. Они не только не вызывали клинической картины КР, но и не давали сероконверсии в РСК к антигену *R. sibirica*. Следовательно, клещевая экспериментальная модель является эффективным методом культивирования (и, возможно, селекции) авирулентных риккетсий группы КПЛ.

Впервые экспериментально показана принципиальная возможность интерференции между авирулентными и вирулентными штаммами возбудителя группы КПЛ в азиатской части бывшего СССР в условиях интерцеломального заражения спонтанно инфицированных авирулентными риккетсиями казахстанского биотипа, генетически идентифицированными с вирулентным алтайским штаммом *R. sibirica*. Указанный феномен может оказывать существенное влияние на циркуляцию различных по антигенным и вирулентным свойствам риккетсий группы КПЛ и степень эпидемического проявления очагов КР.

Впервые выявлены выраженные отличия изолированных в эпидемически активных очагах КР и на территориях с отсутствием заболеваемости этой инфекцией риккетсиальных агентов по вирулентности, молекулярно-биологическим, антигенным и иммуногенным характеристикам, уровню трансовариальной и трансфазовой передачи, а также их гетерогенность по перечисленным признакам в каждом из конкретных очагов.

Проведенные исследования существенно дополнили представления о структуре популяций риккетсий в очагах клещевого риккетсиоза и ареалах возбудителей группы КПЛ в азиатской части России и Казахстане, что имеет большое значение для эпидемиологической характеристики очагов. Популяционные характеристики риккетсий

являются одними из основных факторов, влияющих на эпидемическую активность очагов клещевого риккетсиоза.

В результате исследований разработаны новые методологические и методические подходы к изучению популяций риккетсий в природных очагах клещевого риккетсиоза с различной эпидемической активностью. Достижения в этой области связаны с совершенствованием методов выявления и изоляции возбудителя – культивированием в экспериментальных линиях клещей, чувствительных линиях эукариотических клеток в сочетании с методами генотипирования и техникой моноклональных антител.

Исследования в этом отношении в Омском НИИПОИ были инициированы по предложению И. В. Тарасевич и Д. Х. Валкера в 1996 г. В дальнейшем новые направления молекулярно-генетических исследований были реализованы в рамках сотрудничества НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН (ак. И. В. Тарасевич) и Средиземноморского университета, Франция (проф. *D. Raoult*). Впервые описана новая риккетсия – *R. tarasevichiae*, названная в честь академика И. В. Тарасевич. Определена высокая инфицированность клещей *I. persulcatus* этим микроорганизмом на ряде территорий России. Изолировано на культурах клеток *Vero* 14 штаммов, восемь из них депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур.

Три новые риккетсии, тесно генетически связанные с *R. massiliae* (*R. sp. RpA4, R. sp. DnS14, R. sp. DnS28*), впервые описанные в Астраханской области (*R. sp. RpA4*) и Республике Алтай *(R. sp. DnS14, R. sp. DnS28*) Е. Б. Рыдкиной с соавторами, были в дальнейшем выявлены в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана. Патогенность этих генотипов риккетсий для человека окончательно не установлена, однако в последние годы выяснено не только широкое распространение их в Евразии, но и вероятная роль в возникновении синдрома *TIBOLA*. Штаммы этих новых генотипов были выделены и изучены с использованием моделирования естественного цикла метаморфоза переносчиков и культивирования на клеточных линиях *Vero*. Шесть штаммов депонированы во Всероссийском музее риккетсий. К настоящему времени указанные генотипы описаны как новый вид – *Rickettsia raoultii sp. nov.*

Анализ полученных данных позволил осуществить районирование территорий Российской Федерации по распространению патогенных для человека риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки

в зависимости от типа населения основных хозяев – иксодовых клещей.

В результате проведенного анализа на территории России выделено два основных географических региона по распространению иксодовых клещей – хозяев патогенных риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки.

1) Восточно-Европейский регион с циркуляцией возбудителя астраханской пятнистой лихорадки (Тарасевич и др., 1991) и *R. slovaca* (Шпынов и др., 2003) – дермацентрорно-рипицефалисный;

2) Азиатский регион с циркуляцией *R. sibirica subsp. sibirica* (Шпынов и др., 2004, 2005), *R. slovaca* (Шпынов и др., 2005) и «*R. heilongjiangensis*» (Шпынов и др., 2003) – дермацентрорно-гемафизалисный, в котором можно выделить четыре области:

а) дермацентрорную (маргинатусно-ретикулятусную) с циркуляцией *R. sibirica subsp. sibirica* и *R. slovaca*; эта область простирается от Зауралья (Курганская и Тюменская области), где регистрируется спорадическая заболеваемость клещевым риккетсиозом, через Омскую и Томскую области (без регистрации этой инфекции) и до восточной части Новосибирской области, где в последнее время наблюдается рост заболеваемости клещевым риккетсиозом;

б) дермацентрорно-гемафизалисную сибирскую (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* с максимумом разнообразия (*D. marginatus, D. reticulatus, D. nuttalli, D. silvarum*), и *H. concinna* в предгорьях Алтая; эти территории Западной Сибири имеют самые высокие показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом (Республика Алтай – 54,2–90,9 и Алтайский край – 24,3–65,3 на 100 тыс. населения); переход к территориям Восточной Сибири характеризуется наличием только двух представителей рода *Dermacentor* (*D. nuttalli u D. silvarum*) и *H. concinna;* показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом на 100 тыс. населения в Республиках Хакасия, Тыва и Красноярском крае регистрируются от 21,0 до 55,0;

в) дермацентрорную (нутталливо-сильварумную) с циркуляцией *R. sibirica subsp. sibirica* и, возможно, *«R. heilongjiangensis»*; эта область охватывает территории 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);

г) дермацентorно-гемафизалисную дальневосточную (пятно ареала *H. concinna* на Дальнем Востоке) с циркуляцией *R. 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 клещевым риккетсиозом.

В целом выявлено распространение на территориях России и Казахстана более 15 клещевых альфа 1-протеобактерий. Выделены с помощью культур клеток *Vero* и клещевых моделей, идентифицированы и депонированы во Всероссийском музее риккетсиальных культур НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН уникальные штаммы *Rickettsiales* новых генотипов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алтайский край. Атлас. Т. 1. – М. – Барнаул, 1978. – С. 170 – 171.

2. Антонов, Н. И. Сыпная клещевая лихорадка в ДВК / Н. И. Антонов, А. Г. Найштат // Дальневосточ. мед. журн. – 1936. – Вып. 5. – С. 77 – 86.

3. Апробация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки / Н. В. Абрамова, Н. В. Рудаков, Н. А. Пеньевская, Н. Н. Седых [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 1 (50). – С. 17 – 22.

4. Архангельский, Д. С. Некоторые вопросы этиологии и эпидемиологии клещевого риккетсиоза в Алма-Атинской области / Д. С. Архангельский // Изв. АН КазССР. Сер. Физиология и медицина. – 1956. – Вып. 7. – С. 14 – 20.

5. Архангельский, Д. С. Характеристика свойств штаммов риккетсий, выделенных из яиц и личинок *D. marginatus* / Д. С. Архангельский // Тр. Казах. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. – Т. 3. – Алма-Ата, 1958 б. – С. 202 – 205.

6. Архангельский, Д. С. Экспериментальное изучение возбудителя клещевого риккетсиоза в Алма-Атинской области / Д. С. Архангельский // Тр. Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР. – Т. 4. – Алма-Ата, 1961. – С. 176 – 185.

7. Атоян, Л. В. Компьютерная картография: курс лекций / Л. В. Атоян. – Минск, 2004. – 77 с.

8. Байдин, М. Н. Эпидемический очаг клещевого сыпного тифа в МНР: дис... канд. мед. наук / М. Н. Байдин. – М., 1943. – 140 с.

9. Балаева, Н. М. Подходы к молекулярной эпидемиологии риккетсиозов / Н. М. Балаева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 1. – С. 72 – 75.

10. Балаева, Н. М. Серологические исследования при выявлении заболеваний клещевым риккетсиозом в Астраханской области / Н. М. Балаева, В. Ф. Игнатович // Вопросы риккетсиологии: матер. IV Всесоюз. конф. – М., 1989.– С. 168 – 172.

11. Балашов, Ю. С. Взаимоотношения клещей надсемейства *Ixodoidea* и риккетсий рода *Wolbachia* / Ю. С. Балашов // Паразитологический сборник ЗИН АН СССР. – 1967. – Вып. 19. – С. 16 – 25.

12. Балашов, Ю. С. Кровососущие членистоногие и риккетсии / Ю. С. Балашов, А. Б. Дайтер. – Л.: Наука, 1973. – 251 с.

13. Балашов, Ю. С. Взаимоотношения кровососущих членистоногих и риккетсий / Ю. С. Балашов // Паразитология. – 1971. – Т. 5, вып. 4. – С. 345 – 356.

14. Бароян, О. В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней человека (Заболеваемость в зарубежных странах) / О. В. Бароян – М.: Медицина, 1967. – 348 с.

15. Бартошевич, Е. Н. О клещевом сыпном тифе в Казахстане / Е. Н. Бартошевич // Изв. АН КазССР. – 1954. – Вып. 2. – С. 87 – 91.

16. Батуев, А. Р. Тематическое картографирование региональных систем развития / А. Р. Батуев, Д. А. Галес // География и природные ресурсы. – 2007. – № 3. – С. 42 – 48.

17. Беклемишев, В. Н. К эпидемиологии поражающих человека трансмиссивных болезней диких животных. Комплексы сопряженных, природных и внутриселенных / В. Н. Беклемишев // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1961. – № 4. – С. 387 – 393.

18. Беклемишев, В. Н. О взаимоотношениях между систематическим положением возбудителей и переносчиков трансмиссивных болезней наземных позвоночных и человека / В. Н. Беклемишев // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1948. – № 17 (5). – С. 385 – 400.

19. Беклемишев, В. Н. Некоторые вопросы эпидемиологии и эпизоотологии клещевого энцефалита / В. Н. Беклемишев // Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. – 1959. – № 3. – С. 310 – 318.

20. Беллендир, А. И. Материалы к клинической характеристике клещевого сыпного тифа в Новосибирской области / А. И. Беллендир // Тр. Омского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. – Т. 4. – Омск, 1957. – С. 77 – 83.

21. Беляков, В. Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В. Д. Беляков, А. А. Дегтярев, Ю. Г. Иванников. – Л.: Медицина, 1981. – 303 с.

22. Беляков, В. Д. Окружающая среда и эпидемиологический процесс / В. Д. Беляков // Вестник АМН СССР. – 1981. – № 3. – С. 80 – 85.

23. Беляков, В. Д. Проблема саморегуляции паразитарных систем и механизм развития эпидемического процесса // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 5. – С. 3–9.

24. Беляков, В. Д. Современные аспекты изучения эпидемического процесса применительно к зоонозным природно-очаговым инфекциям / В. Д. Беляков // Вестник АМН СССР. – 1980. – № 10. – С. 15 – 19.

25. Беляков, В. Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противоэпидемической работы / В. Д. Беляков // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1985. – № 5. – С. 53 – 58.

26. Беляков, В. Д. Эпидемиология / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.

27. Бердыев, А. Экология иксодовых клещей Туркменистана и их роль в эпизоотологии природно-очаговых болезней / А. Бердыев. – Ашхабад, 1980. – 278 с.

28. Бискэ, С. Ф. Основные черты палеографии Берингии в дочетвертичном Кайнозое / С. Ф. Бискэ, Ю. П. Баранова // Берингия в Кайнозое. – Владивосток, 1976. – С. 121 – 128.

29. Богданов, И. И. Дифференциация некоторых видов клещей рода *Dermacentor Koch*. Западной Сибири / И. И. Богданов, В. И. Алифанов // Third international congress of acarology. Abstr. – Praga, 1971. – P. 31.

30. Богданов, И. И. Типологическая характеристика природных очагов клещевого энцефалита / И. И. Богданов, Ф. Ф. Бусыгин // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 12. – С. 73 – 76.

31. Богданов, И. И. Типология природных очагов клещевых арбовирусных инфекций на основе их сравнительно-экологической характеристики: автореф. дис... д-ра биол. наук / И. И. Богданов. – М., 1990. – 50 с.

32. Большаков, А. М., Крутько, В. Н., Пуцилло, Е. В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения / А. М. Большаков, В. Н. Крутько, Е. В. Пуцилло. – М.: Эдиториал УРСС, 1999. – 256 с.

33. Бусыгин, Ф. Ф. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Алтайского края и Кемеровской области по клещевому энцефалиту / Ф. Ф. Бусыгин, И. И. Богданов, Н. С. Горбунов, Н. В. Волокитин [и др.] // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1988. – С. 9 – 16.

34. Вершинский, Б. В. Картография природно-очаговых болезней в связи с изучением их географии в СССР / Б. В. Вершинский // Медицинская география. Итоги, перспективы. – Иркутск, 1964. – С. 62 – 104.

35. Вершинский, Б. В. Нозогеографическая карта СССР «Болезни с природной очаговостью» / Б. В. Вершинский, В. К Симонович // Медицинская география: итоги и перспективы. – Иркутск, 1964 (врезка).

36. Винокуров, Ю. И. Ландшафтная индикация в эколого-географических исследованиях: автореф. дис. … д-ра геогр. наук / Ю. И. Винокуров. – Барнаул, 1994. – 65 с.

37. Винокуров, Ю. И. Региональная ландшафтная структура Сибири: моногр. / Ю. И. Винокуров, Ю. М. Цимбалей. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2006. – 96 с.

38. Воробьев, В. В. Экологическое картографирование Сибири / В. В. Воробьев, А. Р. Батуев. – Новосибирск: Наука, 1996. – 279 с.

39. Вощакина, Н. В. Дикие мелкие млекопитающие и клещи – резервуары риккетсий клещевого сыпного тифа Северной Азии в лесостепи Западно-Сибирской низменности / Н. В. Вощакина // Матер. 10 совещ. по паразитол. пробл. и болезням. – М.–Л., 1959. – Вып. 1. – С. 84 – 86.

40. Вощакина, Н. В. Материалы к характеристике вновь выявленного очага клещевого риккетсиоза в Армизонском районе Тюменской области / Н. В. Вощакина, М. С. Шайман // Тр. Омского ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. – Т. 5. – Омск, 1950. – С. 55 – 60.

41. Вощакина, Н. В. Тридцатилетние материалы по эпидемиологии клещевого сыпного тифа Азии в Красноярском крае / Н. В. Вощакина, М. С. Шайман, С. И. Нозик, С. И. Пац // Вопросы инфекционной патологии. – Омск, 1968. – С. 46 – 47.

42. Выявление α1-протеобактерий в иксодовых клещах и образцах от больных в России / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, В. М. Гранитов, И. В. Арсеньева [и др.] // Омский науч. вестн. – 2006. – № 3 (37). – С. 32 – 37.

43. Выявление геноварианта *Rickettsia aeschlimannii* в клещах *Hyalomma marginatum marginatum,* собранных в очаге крымской-конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае / С. Н Шпынов, Н. В. Рудаков, А. А. Матущенко, Ю. М. Тохов [и др.] // Омский науч. вестн. – 2006. – № 1 (35), прил. – С. 101 – 103.

44. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане / С. Н. Шпынов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 23 – 27.

45. Генетическая идентификация риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, Т. А. Решетникова [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 5. – С. 43 – 48.

46. Генотипическая характеристика штаммов *Rickettsia sibirica* / Н. М. Балаева [и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. – 1993. – № 4. – С. 15 – 19.

47. Голиневич, Е. М. К систематике возбудителей клещевых риккетсиозов / Е. М. Голиневич // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1949. – № 10. – С. 28 – 36.

48. Голованова, А. К. Выявление возбудителя клещевого риккетсиоза Азии в клещах методом биопроб, иммунолюминесцентным способом и в культуре ткани (по материалам Красноярского и Алтайского краев) / А. К. Голованова, В. К. Ястребов, М. С. Шайман //Автореф. и краткие сообщ. к итоговой конф. ин-та им. Л. Пастера с участием представителей сан.-эпидемиол. станций сев.-зап. областей. – Л., 1968. – С. 150 – 152.

49. Голованова, А. К. Опыт использования тканевой культуры для выделения возбудителя клещевого риккетсиоза Азии / А. К. Голованова, Г. Я. Ценева // Автореф. и краткие сообщ. к итоговой конф. ин-та им. Л. Пастера с участием представителей сан.-эпидемиол. станций сев.-зап. областей. – Л., 1968. – С. 153 – 155.

50. Гольдин, Р. Б. Оценка специфичности и результаты иммунофлюоресцентного исследования зараженности диких грызунов и иксодовых клещей возбудителем клещевого риккетсиоза Северной Азии / Р. Б. Гольдин,

З. М. Прусакова, М. С. Шайман, В. К. Ястребов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1969. – № 8. – С. 31 – 37.

51. Гольдин, Р. Б. Апробация различных методов выявления и оценки природных очагов эндемических риккетсиозов на Дальнем Востоке. 1. Определение зараженности и риккетсиофорности клещей – переносчиков возбудителей клещевого сыпного тифа Северной Азии и цуцугамуши с помощью метода флюоресцирующих антител и биопробы / Р. Б. Гольдин [и др.] // Природно-очаговые инфекции и инвазии Дальнего Востока. – Хабаровск, 1976. – С. 45 – 51.

52. Гольдин, Р. Б. Иммунофлюоресценция в медицине / Р. Б. Гольдин, Л. В. Белецкая, И. Н. Крюкова – М.: Медицина, 1977. – С. 240.

53. Горбачев, Е. Н. Выявление антител к антигенам коксиелл Бернета в иммуноферментном анализе / Е. Н. Горбачев, Н. К. Токаревич, Д. К. Федоров // Риккетсиозы: сб. науч. тр. – Л., 1989. – Т. 66. – С. 127 – 136.

54. Горбунов, Н. С. Формирование очага клещевого энцефалита в ленточном бору г. Барнаула / Н. С. Горбунов, В. В. Петрович, А. А. Клюев, К. Н. Чернова // История профилактической службы на Алтае (к научно-практической конференции). – Барнаул, 1980. – С. 38 – 40.

55. Горшкова, О. М. Материалы к эпидемиологии эндемических риккетсиозов в Тогучинском районе Новосибирской области / О. М. Горшкова // Вопросы инфекционной патологии. – Омск, 1971. – С. 144 – 146.

56. Гроховская, И. М. Клещи *Ixodoidea* и *Dermacentroxenus sibiricus* (экспериментальные исследования) / И. М. Гроховская, В. К. Сидоров // Биологические взаимоотношения между переносчиками и возбудителями болезней / под ред. П. А. Петрищевой. – М., 1967. – С. 107 – 125.

57. Гудима, О. С. Биология покоящихся и вегетативных форм риккетсий Бернета / О. С. Гудима // Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. – М., 1976. – Вып. 5. – С. 214 – 217.

58. Гудима, О. С. Особенности структурной организации риккетсий / О. С. Гудима // Вестн. АМН СССР. – 1969. – № 10. – С. 35 – 40.

59. Гулевская, С. А. Электронномикроскопическое изучение риккетсий Провачека / С. А. Гулевская, Н. М. Балаева // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1970. – № 3. – С. 82 – 84.

60. Далматов, В. В. Эпидемиологический надзор за инфекциями с широким диапазоном клинического проявления: дис… д-ра мед. наук / В. В. Далматов. – Омск, 1987. – 326 с.

61. Дегтярев, А. А. Основы эпидемиологического анализа / А. А. Дегтярев. – Л.: Медицина, 1982. – 284 с.

62. Жалковский, Е. А. Геоинформационное обеспечение медико-экологического мониторинга / Е. А. Жалковский // Геофизические исследования. – 2005. – Вып. 3. – С. 138 – 158.

63. Жмаева, З. М. Иксодовые клещи – носители риккетсий лихорадки Ку и клещевого сыпного тифа Азии в Северном Казахстане / З. М. Жмаева, А. А. Пчелкина // Природная очаговость болезней и вопросы паразитологии. – Фрунзе, 1964. – Вып. 4. – С. 30 – 41.

64. Жмаева, З. М. Эпидемиологическое значение клеща *H. concinna Koch.* как нового для науки переносчика клещевого сыпного тифа в Приморской области / З. М. Жмаева // Вопр. краевой общей и эксперимент. паразитологии. – 1948. – № 5. – С. 39 – 45.

65. Заруцкая, И. П. Проектирование и составление карт. Карты природы / И. П. Заруцкая, Н. В. Красильникова. – М.: МГУ, 1989. – 296 с.

66. Здродовский, П. Ф. Систематика и сравнительная характеристика эндемичных риккетсиозов / П. Ф. Здродовский // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1949. – № 10. – С. 19 – 28.

67. Здродовский, П. Ф. Учение о риккетсиях и риккетсиозах / П. Ф. Здродовский, Е. М. Голиневич. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1972. – 496 с.

68. Изучение биологических свойств риккетсий в культуре клеток / Л. В. Кумпан, Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, С. Н. Шпынов // Актуальные проблемы сохранения здоровья населения Сибири: матер. 7 межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию мед.-проф. ф-та ОмГМА. – Омск, 2008. – Т. 2. – С. 184 – 190.

69. Изучение членистоногих убежищного комплекса в природных очагах трансмиссивных вирусных инфекций: рук. по работе в полевых и лабораторных условиях / А. А. Тагильцев, Л. Н. Тарасевич, И. И. Богданов, В. В. Якименко. – Томск, 1990. – 106 с.

70. Карта Земельного фонда Алтайского края. Карта составлена в масштабе 1:500 000 с использованием материалов космической съемки ВИСХАГИ в 1985 г.

71. Картографирование населения грызунов и зайцеобразных Азиатской России (материалы к карте). – Иркутск: ИГ СО АН СССР, 1988. – 60 с.

72. Карулин, Б. Е. Теплокровные животные – носители возбудителя клещевого сыпного тифа Северной Азии / Б. Е. Карулин, А. А. Пчелкина // Докл. АН СССР. – 1958. – Т. 120. – № 1. – С. 223 – 224.

73. Квитницкая, Г. В. Клещевой риккетсиоз в Киргизии / Г. В. Квитницкая // Рефераты науч.-исслед. работ за 1945 г. / Отдел биол. наук АМН СССР. – 1947. – С. 254.

74. Квитницкая, Г. В. О клещевом риккетсиозе / Г. В. Квитницкая // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1950. – № 10. – С. 51 – 53.

75. Келлер, А. А. Медицинская экология / А. А. Келлер, В. И. Кувакин. – СПб.: Петроградский и К°, 1998. – 256 с.

76. Кереев, Н. И. Природно-очаговые болезни в Казахстане / Н. И. Кереев. – Алма-Ата, 1965. – 309 с.

77. 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 / Р. Я. Киреева. – Хабаровск, 1958. – 221 с.

78. Кирьянов, Г. И. Млекопитающие и птицы – прокормители клещей в очагах клещевого энцефалита Алтайского края / Г. И. Кирьянов // Клещевой энцефалит в Алтайском крае. – Барнаул, 1963. – С. 13 – 18.

79. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого сыпного тифа Северной Азии в одном из районов Новосибирской области по многолетним данным / А. И. Беллендир [и др.] // Вопросы инфекционной паразитологии. – Омск, 1970. – Вып. 2. – С. 127 – 129.

80. Ковальский, А. Г. Клещевой сыпной тиф Северной Азии в Хабаровском крае / А. Г. Ковальский // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: тез. докл. науч. конф. – Новосибирск, 1998. – С. 138.

81. Коклягина, А. А. Фауна иксодовых клещей Алтайского края / А. А. Колягина // Клещевой энцефалит в Алтайском крае.– Барнаул, 1963. – С. 19 – 25.

82. Кокорин, И. Н. Выращивание риккетсий в культурах клеток / И. Н. Кокорин // Руководство по лабораторной диагностике вирусных и риккетсиозных болезней. – М., 1965. – С. 521 – 530.

83. Кокорин, И. Н. О некоторых особенностях возбудителей клещевых риккетсиозов / И. Н. Кокорин, Н. Н. Рыбкина // Вопр. вирусологии. – 1966. – № 3. – С. 288 – 292.

84. Кокорин, И. Н. Электронномикроскопическое исследование *D. sibiricus*, контрастированных фосфорно-вольфрамовой кислотой / И. Н. Кокорин, О. С. Гудима // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1968. – № 12. – С. 5 – 7.

85. Колонин, Г. В. Распространение иксодовых клещей / Г. В. Колонин. – М.: Наука, 1984. – 95 с.

86. Константинов, В. М. Факторный анализ и задача классификации в нозогеографических исследованиях / В. М. Константинов, М. Г. Таршис // Теория и методы картографии. – М., 1977. – С. 42 – 51.

87. Коренберг, Э. И. Популяционные основы функционирования природных очагов / Э. И. Коренберг // Проблемы инфектологии. – М.: Медицина, 1991. – С. 335 – 343.

88. Коренберг, Э. И. Районирование ареала клещевого энцефалита / Э. И. Коренберг, Ю. В. Ковалевский // Итоги науки и техники. Сер. Мед. география. – Т. 11. – М., 1981. – 178 с.

89. Коренберг, Э. И. Экология и эпизоотология / Э. И. Коренберг // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1985. – № 3. – С. 99 – 103.

90. Коршунова, О. С. Клещи *Ixodoidae* и *Rickettsia sibirica* (*Dermacentorxenus sibiricus*) – полевые и экспериментальные исследования / О. С. Коршунова // Биологические взаимоотношения между переносчиками и возбудителями болезней. – М.: Медицина, 1967. – С. 86 – 103.

91. Коршунова, О. С. К этиологии дальневосточной сыпнотифозной лихорадки. Сообщение 1 / О. С. Коршунова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1943 а. – № 1–2. – С. 51 –55.

92. Коршунова, О. С. О природных очагах клещевого сыпного тифа Азии в Хакасии и центральной части Западного Саяна / О. С. Коршунова, С. П. Пионтковская, Н. А. Никитина // Зоол. журн. – 1959. – Т. 38. Вып. 3. – С. 385 – 393.

93. Коршунова, О. С. О природных очагах клещевого сыпного тифа в Бурятской АССР / О. С. Коршунова, С. П. Пионтковская, В. Е. Флинт // Зоол. журн. – 1965. – Т. 44. Вып. 7. – С. 980 – 985.

94. Коршунова, О. С. О природных очагах клещевого сыпного тифа в Восточном Казахстане / О. С. Коршунова, С. П. Пионтковская, // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1961.– Т. 30. – № 4. – С. 442 – 446.

95. Коршунова, О. С. Сохранение вируса клещевого сыпного тифа в клеще *D. nuttalli Ol*. / О. С. Коршунова, С. П. Петрова-Пионтковская // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. –1943. – № 10 – 11. – С. 87 – 88.

96. Коршунова, О. С. Этиология клещевого сыпного тифа в Красноярском крае / О. С. Коршунова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1943 б. – № 1 – 2. – С. 59 – 65.

97. Космачевский, В. В. О весенне-летнем (клещевом) сыпном тифе / В. В. Космачевский // Сб. работ Минского мед. ин-та. – Минск, 1949. – Вып. 2. – С. 186 – 187.

98. Коцинян, М. Е. Обнаружение в Армянской ССР возбудителя риккетсиоза из группы клещевой пятнистой лихорадки / М. Е. Коцинян // Сб. тр. ин-та эпидемиологии и гигиены. – Ереван, 1956. – Вып. 2. – С. 117 – 120.

99. Коцинян, М. Е. Эндемические риккетсиозы в Армянской ССР / М. Е. Коцинян // Материалы 10 совещ. по паразитол. пробл. и природно-очаговым болезням. – М.–Л., 1959. – Вып. 1. – С. 87 – 88.

100. Красник, Ф. И. К методике культивирования *D. sibiricus* в куриных эмбрионах / Ф. И. Красник // Тр. Ленинград. НИИЭМ. – Л., 1966. – Т. 24. – С. 238 – 241.

101. Кронтовская, М. К. Клещевой сыпной тиф / М. К. Кронтовская // Тр. конф. микробиологов, эпидемиологов и инфекционистов в Москве. – М., 1940. – С. 114.

102. Кронтовская, М. К. Клещевой сыпной тиф на Востоке СССР / М. К. Кронтовская, Е. П. Савицкая // Советская медицина. – 1946. – № 12. – С. 15 – 17.

103. Кронтовская, М. К. К эпидемиологии клещевого сыпного тифа Центральной Сибири / М. К. Кронтовская, М. Д. Шматиков // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1943. – № 1 – 2. – С. 65 – 68.

104. Крючечников, В. Н. Взаимоотношения клещей подсемейства *Ixodoidea* с риккетсиями *Dermacentroxenus sibericus* и *Rickettsia prowazekii* / В. Н. Крючечников.: автореф. дис. … канд. биол. наук – М., 1969. – 14 с.

105. Кузнецова, А. Д. Вирусологические исследования в очагах клещевого энцефалита Алтайского края / А. Д. Кузнецова // Клещевой энцефалит в Алтайском крае. – Барнаул, 1963. – С. 10 – 12.

106. Кулагин, С. М. Клещевой риккетсиоз Северной Азии / С. М. Кулагин // География природно-очаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики. – М., 1969. – С. 120 – 136.

107. Кулагин, С. М. Клещевой сыпной тиф в Алтайском крае/ С. М. Кулагин: дис. … д-ра мед. наук. – М., 1953. – 859 с.

108. Кулагин, С. М. Лихорадка цуцугамуши / С. М. Кулагин, И. В. Тарасевич. – М.: Медицина, 1972. – 231 с.

109. Кулагин, С. М. Обнаруженный очаг клещевого сыпного тифа в Алтайском крае / С. М. Кулагин, О. С. Коршунова, Н. И. Алфеев // Новости медицины. – 1947. – № 5. – С. 26 – 28.

110. Курепина, Н. Ю. Геоинформационное нозогеографическое картографирование (на примере клещевых зооантропонозов Алтайского края) / Н. Ю. Курепина: автореф. дисс. канд. географ. наук. – Иркутск, 2010. – 22 с.

111. Курепина, Н. Ю. Минимизация риска заражения природно-очаговыми болезнями средствами ГИС. Методика и технология нозогеографического картографирования / Н. Ю. Курепина. – *Saarbrucken,* 2011. – 107 с.

112. Кучерук, В. В. Клещевой энцефалит // География природно-очаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики / В. В. Кучерук, Л. М. Иванова, В. М. Неронов; под ред. П. А. Петрищевой, Н. Г. Олсуфьева. – М.: Медицина, 1969. – С. 171 – 216.

113. Кучерук, В. В. Основные итоги и дальнейшие перспективы развития учения о природной очаговости инфекционных болезней человека / В. В. Кучерук // Теоретические и прикладные аспекты биогеографии. – М., 1982. – С. 122 – 134.

114. Кучерук, В. В. Структура, типология и районирование природных очагов болезней человека / В. В. Кучерук // Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи.– М.: Медицина, 1972. – С. 180 – 212.

115. Ланге, А. Б. Лабораторное культивирование гамазовых клещей // Девятое совещание по паразитологическим проблемам / А. Б. Ланге. – Л., 1957. – С. 134 – 135.

116. Литвин, В. Ю. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века / В. Ю. Литвин, Э. И. Коренберг // Паразитология. – 1999. – Т. 33. – Вып. 3. – С. 179 – 191.

117. Литвин, В. Ю. Уровни и механизмы регуляции численности возбудителей природно-очаговых инфекций / В. Ю. Литвин // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1986. – № 2. – С. 20 – 27.

118. Лобан, К. М. Важнейшие риккетсиозы человека / К. М. Лобан. – М.: Медицина, 1980. – 375 с.

119. Лобан, К. М. Риккетсиозы человека: рук-во для врачей / К. М. Лобан, Ю. В. Лобзин, Е. П. Лукин. – М.–СПб.: ЭЛБИ, 2002. – 475 с.

120. Лысковцев, М. М. Клещевой риккетсиоз / М. М. Лысковцев. – М., 1963. – 276 с.

121. Макарова, В. А. Биологические свойства возбудителя астраханской пятнистой лихорадки, выделенного из крови больных / В. А. Макарова, Н. Ф. Фетисова, И. В. Тарасевич // Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. – М., 1994 б. – С. 73 – 78.

122. Макарова, В. А. Вопросы идентификации риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки / В. А. Макарова: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1978 а. – 167 с.

123. Макарова, В. А. Выделение серологических и экологических вариантов *R. sibirica* в западной части ареала // Вопросы риккетсиологии. – М., 1978 б. – С. 20 – 22.

124. Макарова, В. А. Выделение штаммов риккетсий астраханской пятнистой лихорадки из клещей *Rh. pumilio* / В. А. Макарова, Н. Ф. Фетисова, И. В. Тарасевич // Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. – М., 1994а. – С. 70 – 73.

125. Макарова, В. А. Предварительные результаты изучения заболеваний группы клещевой пятнистой лихорадки в Астраханской области / В. А. Макарова, И. В. Тарасевич // Вопросы риккетсиологии: матер. IV Всесоюз. конф. – М., 1989. – С. 75 – 77.

126. Малхазова, С. М. Медико-географический анализ территорий: картографирование, оценка, прогноз / С. М. Малхазова. – М., 2001. – 240 с.

127. Мастеница, М. А. Вирусологическая характеристика клещевого сыпного тифа Кемеровской области // Тр. Томского НИИ эпидемиологии и микробиологии. – Томск, 1949. – Т. 4. – С. 38 – 48.

128. Махмедов, М. М. Исследование природных очагов риккетсиозов в пустынной зоне Центрального Казахстана / М. М. Махмедов, А. В. Сурвил, И. Н. Устименко // Матер. IX итоговой науч.-практ. конф. Казах. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. – Алма-Ата, 1968. – С. 288 – 293.

129. Методы выделения биологически активных риккетсий Провачека, полностью освобожденных от ткани хозяина, и их поэтапный анализ / Л. Л. Анискович [и др.] // Acta virol. (рус. изд-е). – 1989. – Т. 33. – Вып. 4. – С. 332 – 340.

130. Микроорганизмы порядка *Rickettsiales* у таежного клеща (*Ixodes persulcatus sch.*) в Предуралье / В. В. Нефедова [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 7. – С. 47 – 50.

131. Многолетние материалы по эпидемиологии клещевого сыпного тифа в Красноярском крае / Н. В. Вощакина, М. С. Шайман, С. И. Нозик, С. И. Пац // Вопросы краевой инфекционной патологии. – Тюмень, 1967. – С. 5 – 7.

132. Молекулярно-генетическое изучение штаммов риккетсий группы КПЛ, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, Т. А. Решетникова [и др.] // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. – Омск, 2003. – Т. 1. – С. 168 – 173.

133. Милль, Е. И. Клещевая лихорадка в Приморье / Е. И. Милль // Дальневосточ. мед. журн. – 1936. – Вып. 3. – С. 54 – 56.

134. Мирончук, Ю. В. Некоторые вопросы нозогеографии клещевого риккетсиоза Азии / Ю. В. Мирончук // Матер. науч. конф. – Иркутск, 1967. – С.13 – 18.

135. Мирончук, Ю. В. Клещевой риккетсиоз Азии / Ю. В. Мирончук, Р. П. Литвиненко, Д. П. Иванова // Тр. Иркутского НИИЭМ. – Кызыл, 1970. – Вып. 9. – С. 94 – 120.

136. Митенко, Г. В. Карта суммарного антропогенного воздействия на экосистемы субъектов РФ / Г. В. Митенко, В. В. Снакин, А. А. Присяжная, В. Р. Хрисанов [и др.] // Использование и охрана природных ресурсов в России. – 2006. – № 1. – С. 7 – 12, 67 – 68.

137. Мовчан, В. Н. Экология человека / В. Н. Мовчан. – СПб., 2004. – 127 с.

138. Нефедова, В. В. Микроорганизмы порядка *Rickettsiales* у таежного клеща (*Ixodes persulcatus sch.*) в Предуралье / В. В. Нефедова, Э. И. Коренберг, Ю. В. Ковалевский [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 7. – С. 47 – 50.

139. Нецкий, Г. И. Предпосылки ландшафтно-эпидемиологического районирования территорий по трансмиссивным инфекциям с природной очаговостью, передаваемым иксодовыми клещами / Г. И. Нецкий //

Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. – Омск, 1973. – С. 5 – 14.

140. Новые данные о клещевом риккетсиозе в Новосибирской области / Н. В. Рудаков [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1990. – № 3. – С. 54 – 55.

141. Новые данные о распространении *Rickettsia slovaca* в Евразии / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, И. В. Тарасевич, И. Е. Самойленко [и др.] // Природно-очаговые болезни человека: респ. сб. науч. работ, посвящ. 80-летию Омского НИИПИ. – Омск, 2001. – С. 80 – 83.

142. Новые данные об очагах клещевого риккетсиоза в азиатской части России и Казахстане / Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, М. А. Танкибаев, Т. А. Решетникова [и др.] // Профилактика инфекционных заболеваний на рубеже XXI века. Раздел 2. Природно-очаговые инфекции и инвазии. – Хабаровск, 2001. – С. 139 – 151.

143. Новые и возвращающиеся природно-очаговые инфекции: теоретические и прикладные аспекты проблемы / Н. В. Рудаков, А. А. Матущенко, С. Н. Шпынов, С. А. Рудакова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2. – № 4. – С. 16 – 19.

144. Новые методические подходы к изучению *Rickettsiales* / Н. В. Рудаков, С. Н. Шпынов, И. Е. Самойленко, Л. В. Кумпан [и др.] // Уральский мед. журн. – 2006. – Спец. вып. № 2: Микробиология. – С. 16 – 18.

145. Оберт, А. С. Клинические аспекты экологии *R. sibirica* / А. С. Оберт, Н. В. Рудаков // Медицинская география на пороге XXI века: материалы X Всерос. конф. по мед. географии. – СПб., 1999. – С. 143 – 144.

146. Оберт, А. С. Смешанные клещевые зоонозы в природных очагах Алтайского края / А. С. Оберт, Н. В. Рудаков, Н. Н. Седых, Н. Ю. Курепина [и др.] // Актуальные проблемы смешанных инфекций у детей. – СПб. – 2007. – С. 76.

147. Обнаружение антигенов коксиелл Бернета иммуноферментным методом / Е. Н. Горбачев [и др.] // Твердофазный иммуноферментный анализ: тр. Ин-та им. Л. Пастера. – Л., 1988. – Т. 64. – С. 158 – 161.

147. О природном очаге клещевого сыпного тифа в Тульской области / О. С. Коршунова [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1966. ─ Т. 35. – № 4. – С. 470 – 474.

148. Опыт создания карты иксодовых клещей Азиатской России. Приложение: карта: «Иксодовые клещи» / В. Н. Байбородин, Т. А. Вершинина, И. В. Конева (М 1:8000000). Врезки к карте (М 1:32000000): «Распространение видов иксодовых клещей, имеющих эпидемиологическое значение», «Распространение малоизученных видов иксодовых клещей» / Т. А. Вершинина; «Клещевой энцефалит. Напряженность циркуляции возбудителя

клещевого энцефалита», «Клещевой риккетсиоз. Напряженность циркуляции возбудителя клещевого риккетсиоза» / И. В. Конева (М 1:32000000). – Иркутск: Ин-т географии Сибири и Дальнего Востока. – 1974.

149. Очаг клещевого риккетсиоза в Новосибирской области / Н. В. Вощакина [и др.] // 2 Межобл. науч.-практ. конф. по заболеваниям с природ. очаговостью: тез. докл. – Томск, 1955. – С. 41 – 42.

150. Очаг клещевого сыпного тифа в Новосибирской области / Н. В. Вощакина [и др.] // Тр. Томского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии и микробиологии. – Томск, 1956. – Т. 7. – С. 153 –159.

151. Павловский, Е. Н. Работы по паразитологии в ВИЭМ (К 50-летию Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А. М. Горького) / Е. Н. Павловский // Мед. паразитол. – 1941. – Т. 10.– № 1. – С. 137 – 138.

152. Павловский, Е. Н. Природная очаговость и ландшафтная эпидемиология трансмиссивных болезней / Е. Н. Павловский // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1944. – № 6. – С. 29 – 38.

153. Петрович, В. В. Зоопаразитологические наблюдения в очагах клещевого энцефалита Алтайского края и вопросы прогнозирования / В. В. Петрович, Н. С. Горбунов, А. А. Клюев // История профилактической службы на Алтае (к научно-практической конференции). – Барнаул, 1980. – С. 37 – 38.

154. Пионтковская, С. П. Клещевой сыпной тиф / С. П. Пионтковская, О. С. Коршунова // Природно-очаговые болезни человека. – М.: Медгиз, 1960. – С. 90 – 125.

155. Природное районирование Алтайского края. – М.: Изд-во АН СССР, 1958. – 210 с.

156. Природно-очаговые клещевые нейроинфекции Западной Сибири / В. Н. Дроздов [и др.]. – Кемерово, 1988. – 126 с.

157. Прохоров, Б. Б. Опыт медико-географического районирования горнотаежных территорий / Б. Б. Прохоров // Медицинская география. Итоги, перспективы. – Иркутск, 1964. – С. 43 – 61.

158. Прохоров, Б. Б. Медико-географическая информация при освоении новых районов Сибири / Б. Б. Прохоров. – Новосибирск: Наука, 1979. – 204 с.

159. Разведка риккетсиозов в МНР / Б. Бямбаа [и др.] // XVI Тихоокеанский научный конгресс: тез. докл. – Хабаровск, 1979. – С. 16.

160. Результаты изучения современного состояния очагов клещевого риккетсиоза на юге Западной и Средней Сибири / Н. В. Рудаков [и др.] // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1988. – С. 125 – 136.

161. Саморегуляция паразитарных систем / В. Д. Беляков [и др.]. – Л.: Медицина, 1987. – 239 с.

162. Павловский, Е. Н. Клещи-переносчики и клещевые сыпнотифозные лихорадки на Дальнем Востоке и в Приморье / Е. Н. Павловский // Паразитология Дальнего Востока. – М., 1947. – С. 265 – 284.

163. Павловский, Е. Н. Краткие сведения по клещевому сыпному тифу в Сибири / Е. Н. Павловский, Н. В. Сергеев, С. П. Петрова-Пионтковская. – М.-Л.: Медгиз, 1941. – 52 с.

164. Павловский, Е. Н. Работы по паразитологии в ВИЭМ (К 50-летию Всесоюз. ин-та эксперимент. медицины им. А. М. Горького) / Е. Н. Павловский // Мед. паразитология и паразитар. болезни. –1941. – Т. 10. – № 1. – 137 – 138.

165. Паутов, В. Н. Биология риккетсий / В. Н. Паутов, А. И. Игумнов. – М., 1968. – 203 с.

166. Первое выявление *Rickettsia heilongjiangensis* в клещах *Haemaphysalis concinna* на территории России / С. Н. Шпынов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания: информ. бюл. – 2003. – № 12. – С. 16 – 20.

167. Петрова-Пионтковская, С. П. К биологии клеща *D. nuttalli* как переносчика сыпной клещевой лихорадки / С. П. Петрова-Пионтковская // Сб. работ, посвящ. Е. Н. Павловскому. – Л.–М., 1941. – С. 122 – 134.

168. Петряев, Е. Д. Клещевой сыпной тиф в Забайкалье / Е. Д. Петряев // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1946. – № 2. – С. 84 – 85.

169. Пионтковская, С. П. О природном очаге клещевого сыпного тифа Азии в Тувинской автономной области / С. П. Пионтковская, О. С. Коршунова, Н. К. Мищенко // Десятое совещание по паразитол. и природно-очаговым болезням. – М.–Л., 1959. – Вып. 1. – С. 92 –93.

170. Платонов, Н. В. Материалы к изучению эпидемиологии клещевого сыпного тифа в Новосибирской области / Н. В. Платонов // Тез. докл. конф. Новосиб. мед. ин-та и ин-та усовершенствования врачей. – Новосибирск, 1948. – С. 81 – 84.

171. Плецитый, Д. Ф. Клещ *D. silvarum* как переносчик клещевого сыпного тифа в Западной Сибири / Д. Ф. Плецитый // Докл. АН СССР, 1947. – Т. 55. – № 9. – С. 889 – 891.

172. Покровский, В. И. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в стране // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1986. – № 11. – С. 3 – 7.

173. Покровский, В. И. Современные представления об эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями / В. И. Покровский, Е. П. Ковалева, Н. А. Семина // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, патогенеза и иммунологии инфекц. болезней: сб. науч. тр. – М., 1985. – С. 5–7.

174. Померанцев, Б. И. Географическое распространение клещей *Ixodoidea* и состав их фауны в Палеарктической области // Тр. зоол. ин-та АН СССР. – М.–Л., 1948. – Т. 7. – С. 132 – 148.

175. Пчелкин, А. П. Оценка суммарного содержания возбудителя клещевого риккетсиоза в популяции основного переносчика / А. П. Пчелкин [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1989. – № 6. – С. 19 – 21.

176. Пчелкина, А. А. О сочетанных очагах Ку-риккетсиоза и клещевого сыпного тифа Северной Азии на территории Туркмении / А. А. Пчелкина [и др.] // Здравоохранение Туркменистана. – 1968. – № 12. – С. 18 – 22.

177. Радованович, М. Р. Национальные программы эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в Европе // Инфекционные болезни / Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 1974. – С. 87 – 92.

178. Результаты изучения современного состояния очагов клещевого риккетсиоза в Алтайском крае и Кемеровской области / Н. В. Рудаков [и др.] // Природно-очаговые болезни человека: сб. науч. трудов. – Омск, 1989. – С. 137 – 146.

179. Решетникова, Т. А. Характеристика биологических свойств штаммов риккетсий, выделенных в Забайкалье и Приморье / Т. А. Решетникова, В. А. Макарова // Природно-очаговые болезни человека: респ. сб. науч. работ. – Омск, 1989. – С. 147 – 153.

180. Ржегачек, И. Иксодовые клещи и риккетсии / И. Ржегачек, А. Б. Дайтер // Риккетсиозы: сб. науч. тр. Ин-та им. Л. Пастера. – Л., 1989. – Т. 66. – С. 68 – 90.

181. Розенбаум, М. Техника культивирования клеток в пластиковых панелях для микротитрования и ее применение в биологических исследованиях / М. Розенбаум, Э. Сулливан, Э. Эдвардс // Новые методы культуры животных тканей: пер. с англ. / под ред. Ю. М. Оленова. – М., 1976. – С. 74 – 115.

182. Рубанов, И. Н. Методика оценки экологического состояния окружающей среды регионов России / И. Н. Рубанов, В. С. Тикунов // Проблемы региональной экологии. – 2007. – № 3. – С. 20 – 28.

183. Рудаков, Н. В. Клещевой риккетсиоз / Н. В. Рудаков, А. С. Оберт. – Омск : ОмГМА, 2001. – 120 с.

184. Рудаков, Н. В. Клещевой риккетсиоз в Российской Федерации / Н. В. Рудаков, И. В. Тарасевич, Т. Г. Сыскова // Здоровье населения и среда обитания: информ. бюл. –1994. – № 5. – С. 13 – 16.

185. Рудаков, Н. В. Основные направления эпидемиологического надзора и эпидемиологическое районирование Западной Сибири по клещевому риккетсиозу // Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. – М., 1994. – С. 35 – 38.

186. Рудаков, Н. В. Очаги иксодориккетсиозов в условиях антропического воздействия // VI Всесоюз. совещ. по проблемам теоретич. и приклад. акарологии: тез. докл. – Л., 1990. – С. 109.

187. Рудаков, Н. В. Результаты изучения современного состояния очагов клещевого риккетсиоза в Алтайском крае и Кемеровской области / Н. В. Рудаков, Н. С. Горбунов, А. А. Кордубайлов, В. И. Червяков [и др.] // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1989. – С. 137 – 146.

188. Рудаков, Н. В. Современное представление о клещевом риккетсиозе / Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, Т. А. Решетникова // Журн. инфекц. патологии. – 1996. – Т. 3. – № 4. – С. 64 – 69.

189. Рудаков, Н. В. Современные подходы к эпидемиологическому надзору за природно-очаговыми зоонозами / Н. В. Рудаков // Природно-очаговые инфекции в России: тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – Омск, 1998. – С. 17 – 18.

190. Рудаков, Н. В. Типология природных очагов клещевого риккетсиоза / Н. В. Рудаков, И. И. Богданов // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1994. – № 4. – С. 42 – 45.

191. Рудаков, Н. В. Эколого-эпидемиологическая характеристика антропической трансформации очагов лихорадки Ку и клещевого риккетсиоза / Н. В. Рудаков: автореф. дис. … д-ра. мед. наук. – М., 1995. – 58 с.

192. Рудаков, Н. В. М. С. Шайман – основатель омской школы риккетсиологов / Н. В. Рудаков, Т. А. Решетникова, С. Н. Шпынов // Актуальные вопросы здоровья населения Сибири: гиг. и эпид. Аспекты: матер. 6 Межрег. научно-практ. конф.). – Омск, 2006. – С. 10 – 13.

193. Руководство по предупреждению заноса и распространения особо опасных инфекций / И. Д. Ладный [и др.]. – М.: Медицина, 1979. – 208 с.

194. Рыбкина, Н. Н. Влияние кортизона на течение инфекции клещевого риккетсиоза Северной Азии у животных / Н. Н. Рыбкина // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1961. – № 4. – С. 139 – 144.

195. Савицкая, Е. П. К этиологии клещевого сыпного тифа в Хабаровском крае / Е. П. Савицкая // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1943. – № 10 – 11. – С. 87.

196. Салдан, И. П. Особенности природных очагов сибирского клещевого тифа на Алтае / И. П. Салдан, Г. В. Безруков, В. П. Прейдер // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае. – Барнаул, 2002. – С. 183 – 185.

197. Самойленко, И. Е. Использование микрокультур клеток для культивирования *R. sibirica* / И. Е. Самойленко, Н. В. Рудаков // Вопросы риккетсиологии : сб. науч. тр. – М., 1994. – С. 83 – 86.

198. Самойлова, Г. С. Анализ информативности ландшафтных карт и схем физико-географического районирования при комплексных медико-географических исследованиях / Г. С. Самойлова // Окружающая среда и здоровье человека: тез. докл. конф. – Барнаул. – 1981. – С. 3.

199. Сердюцкая, Л. Ф. Техногенная экология: Математико-картографическое моделирование / Л. Ф. Сердюцкая, А. В. Яцишин. – М., 2009. – 232 с.

200. Серологические методы диагностики риккетсиозов: метод. рекомендации / МЗ СССР; сост. И. В. Тарасевич [и др.]. – М., 1988. – 48 с.

201. Симонович, В. К., Буслов, С. П., Зазуля, Г. Г. Принципы составления синтетических карт нозогеографических систем (на примере территории Сибири) / В. К. Симонович, С. П. Буслов, Г. Г. Зазуля // Системное картографирование природных и социально-экономических комплексов.– М.: Изд-во МГУ. – 1978. – С. 152 – 153.

202. Совершенствование методов серологической диагностики в системе эпидемиологического надзора за риккетсиозами группы клещевой пятнистой лихорадки / Н. В. Абрамова, Н. В. Рудаков, Н. А. Пеньевская, Н. Н. Седых [и др.] // Актуальные проблемы природной очаговости болезней: матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию теории академика Е. Н. Павловского о природной очаговости болезней. – 2009. – С. 87 – 90. – (Национальные приоритеты России: науч. журн.; спец. вып. № 2).

203. Современное состояние очагов клещевого риккетсиоза Азии в Сибири и на Дальнем Востоке / В. К. Ястребов, Т. А. Фонякова, М. С. Шайман [и др.] // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1981. – С. 151 – 156.

204. Современные технологии изучения *Rickettsiales* / Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко, Л. В. Кумпан, С. Н. Шпынов [и др.] // Журн. инфекц. патологии. – 2009. – Т. 16. – № 3. – С. 187 – 188.

205. Солитерман, П. Л. К характеристике отдельных штаммов вируса клещевого сыпного тифа Центральной Сибири, выделенных от клещей *D. nuttalli* / П. Л. Солитерман // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1944. – № 1 – 2. – С. 50.

206. Сомов, Г. П. Выделение возбудителя клещевого риккетсиоза (*D. sibiricus*) из органов мышевидных грызунов на культурах почечных клеток эмбриона человека / Г. П. Сомов, Р. А. Слонова // Вопр. вирусологии. – 1965. – № 2. – С. 229 – 232.

207. Сомов, Г. П. К изучению островного очага клещевого сыпного тифа Северной Азии / Г. П. Сомов, М. И. Шапиро, А. А. Петров // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1958. – № 5. – С. 94 – 99.

208. Сомов, Г. П. К эпидемиологии клещевого риккетсиоза Северной Азии в Приморском крае / Г. П. Сомов // Тр. Владивостокского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии и микробиологии. – Владивосток, 1969. – Вып. 4. – С. 28 – 37.

209. Сомов, Г. П. Клещевой риккетсиоз Северной Азии // Природно-очаговые болезни в Приморском крае / Г. П. Сомов. – Владивосток, 1975. – С. 83 – 101.

210. Сомов, Г. П. Лихорадка цуцугамуши / Г. П. Сомов, Ф. Н. Шубин // Природно-очаговые болезни в Приморском крае. – Владивосток, 1975. – С. 102 – 118.

211. Сомов, Г. П. Некоторые итоги изучения возбудителя клещевого риккетсиоза Северной Азии в Приморском крае / Г. П. Сомов // Тр. Владивостокского НИИЭМ. – Владивосток, 1969. – Вып. 4. – С. 38 – 44.

212. Сочава, В. Б. К программе симпозиума по комплексному географическому картографированию – Комплексное картографирование природы и хозяйства / В. Б. Сочава. – Иркутск, 1962. – 8 с.

213. Сочава, В. Б. Комплексное картографирование географической среды / В. Б. Сочава // Сиб. геогр. сборник. № 3. – М.-Л., 1964. – С. 5 – 18.

214. Сочава, В. Б. Тематическое картографирование и учение о геосистемах / В. Б. Сочава // Пятая всесоюзная конференция по тематической картографии – Тбилиси, 1973. – С. 9 – 13.

215. Сухорукова, С. А. Разработка научно-методических основ картографирования природно-очаговых инфекций на примере карт распространения клещевого энцефалита / С. А. Сухорукова: автореф. дисс. … канд. техн. наук. – Новосибирск, 2006. – 18 с.

216. Тарасевич, И. В. Экологическая география риккетсиозов группы пятнистой лихорадки / И. В. Тарасевич, С. С. Панфилова, Н. Ф. Фетисова // Итоги науки и техники: Географическая среда и распространение болезней. Сер. Медицинская география. – Т. 8. – 1977. – С. 37 – 41.

217. Тарасевич, И. В. Астраханская пятнистая лихорадка / И. В. Тарасевич. – М.: Медицина, 2002. – 171 с.

218. Тарасевич, И. В. Идентификация риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки / И. В. Тарасевич, В. А. Макарова // Вопросы риккетсиологии. – М., 1981. – Вып. 2. – С. 62 – 64.

219. Тарасевич, И. В. Экологическая география риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки / И. В. Тарасевич, С. С. Панфилова, Н. Ф. Фетисова // Итоги науки и техники. Сер. Мед. география. – М., 1977. – Т. 8. – С. 6 – 121.

220. Тарасевич, И. В. Эпиднадзор за риккетсиозами / И. В. Тарасевич // Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. – М., 1988. – С. 3 – 6.

221. Феоктистов, Г. И. Клещевой сыпной тиф в Иркутской области / Г. И. Феоктистов // Мед. бюллетень. – Иркутск, 1948. – С. 196 – 202.

222. Филиппова, И. А. К диагностике подродов рода *Dermacentor Koch*. по личинке и нимфе и новые данные о распространении подрода *Asiacentor* / *Ixodidae* / И. А. Филиппова, И. В. Панова // Паразитология. – 1984. – Т. 18. – Вып 2. – С. 135 – 139.

223. Фонякова, Т. А. Эпидемическая активность очагов клещевого риккетсиоза в зоне Байкало-Амурской магистрали / Т. А. Фоняков, В. К. Ястребов, М. С. Шайман // Природно-очаговые инфекции в районах народнохозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока: респ. сб. науч. работ. – Омск, 1983. – С. 132 – 138.

224. Хазова, Т. Г. Сочетанный очаг клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза и туляремии в ареале клещей *Haemaphysalis concinna* на юге

Центральной Сибири / Т. Г. Хазова, В. К. Ястребов //Журн. микробиол. – 2001. – № 1. – С. 78 – 80.

225. Хазова, Т. Г. Сочетанный природный очаг четырех трансмиссивных природно-очаговых инфекций в ареале клещей *Haemaphysalis concinna* в Красноярском крае / Т. Г. Хазова, В. К. Ястребов, С. А. Рудакова [и др.] // Актуальные аспекты природно-очаговых болезней: матер. Межрегион. научн.-практ. конф. – Омск, 2001. – С. 82 – 83.

226. Характеристика моноклональных антител, направленных к видоспецифическому и групповому антигенам риккетсий Провачека / Э. И. Дробышевская [и др.] // Риккетсиозы: сб. науч. тр. – Л., 1989. – С. 160 – 165.

227. Характеристика природного очага клещевого риккетсиоза на юге Средней Азии / З. М. Жмаева [и др.] // Природная очаговость болезней человека и краевая эпидемиология. – М., 1955. – С. 225 – 235.

228. Хлебович, И. А. Медико-экологический атлас Алтайского края: научно-методические основы разработки и составления / И. А. Хлебович, Ю. И. Винокуров, И. Н. Ротанова, В. С. Ревякин. – Новосибирск, 2000. –120 с.

229. Хоффман, Р. С. Экологический и зоогеографический анализ миграций животных через Берингийский мост суши в четвертичном периоде / Р. С. Хоффман // Берингия в Кайнозое. – Владивосток, 1976. – С. 354 – 367.

230. Цимбалей, Ю. М. Ландшафтная дифференциация природной среды / Ю. М. Цимбалей, Ю. И. Винокуров // Природно-мелиоративная оценка земель в Алтайском крае. – Иркутск: Институт географии СО АН СССР, 1988. – С. 21 – 39.

231. Цыганков, Г. М. Клиника дальневосточного клещевого сыпного тифа / // Клиническая медицина. – 1948. – № 6. – С. 69 – 76.

232. Черкасский, Б. Л. Система эпидемиологического надзора как отражение структуры эпидемического процесса / Б. Л. Черкасский // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1986. – № 11. – С. 74–78.

233. Черкасский, Б. Л. Системный подход в эпидемиологии / Б. Л. Черкасский. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.

234. Черкасский, Б. Л. Современные теоретические основы профилактики инфекционных болезней / Б. Л. Черкасский // Матер. 18 съезда микробиологов, эпидемиологов, паразитологов. – М.–Алма-Ата, 1989. – С. 134 – 142.

235. Черкасский, Б. Л. Социально-экологическая концепция эпидемического процесса / Б. Л. Черкасский // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, патогенеза и иммунологии инфекционных болезней: сб. науч. тр. ЦНИИЭ. – М., 1985. – С. 14 – 16.

236. Черкасский, Б. Л. Эпидемиологический надзор за зоонозами / Б. Л. Черкасский, С. А. Амиреев, А. Г. Кноп. – Алма-Ата: Наука, 1988. – 160 с.

237. Черкасский, Б. Л. Эпидемиологический надзор при зоонозах. Сообщ. 1. Научные и организационные основы эпидемиологического надзора при зоонозах // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1983. – № 5. – С. 60 – 64.

238. Черкасский, Б. Л. Риск в эпидемиологии / Б. Л. Черкасский. – М., 2007. – С. 18.

239. Шайман, М. С. Вирусологическая характеристика очага клещевого сыпного тифа в Новосибирской области / М. С. Шайман // Тр. Омского науч.-исслед. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены. – Омск, 1957. – Т. 4. – С. 67 – 76.

240. Шайман, М. С. Выделение возбудителя клещевого сыпного тифа Северной Азии от таежного клеща в Новосибирской области / М. С. Шайман // Вопросы эпидемиологии и профилактики клещевого энцефалита, природно-очаговых риккетсиозов, туляремии, лептоспирозов. – Омск, 1961. – С. 81 – 83.

241. Шайман, М. С. Ландшафтно-эпидемиологическое районирование Западной и Средней Сибири по клещевому риккетсиозу Азии и основные направления его профилактики / М. С. Шайман, Г. И. Нецкий // Эпидемиологическая география клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки и клещевого риккетсиоза Азии в Западной Сибири. – Омск, 1973. – С. 133 – 145.

242. Шайман, М. С. Материалы к распространению клещевого сыпного тифа Северной Азии и лихорадки Ку в Западной Сибири / М. С. Шайман // Матер. Межинститут. конф. по изучению природно-очаговых заболеваний Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 1962. – С. 82 – 83.

243. Шайман, М. С. Материалы о распространении и переносчиках клещевого сыпного тифа и лихорадки Ку в Тогучинском и Кыштовском районах Новосибирской области / М. С. Шайман, Н. В. Вощакина // Вопросы эпидемиологии и профилактики природно-очаговых, кишечных и детских инфекций. – Омск, 1961. – С. 24 – 26.

244. Шайман, М. С. Методические рекомендации по диагностике и эпидемиологической разведке природных очагов клещевого риккетсиоза Азии. – Омск, 1972. – 10 с.

245. Шайман, М. С. Новые данные об эндемических риккетсиозах Алтайского края // сб. тез. докл. / Владивостокский науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии. – Владивосток, 1966. – С. 77 – 78.

246. Шайман, М. С. Обнаружение нового природного очага клещевого сыпного тифа Северной Азии в Западной Сибири / М. С. Шайман // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1971. – Т. 40. – № 3. – С. 368 – 369.

247. Шайман, М. С. Эпидемиологическая валентность природных очагов и типы псевдоочагов клещевого риккетсиоза Азии в Западной и Средней

Сибири / М. С. Шайман, В. К. Ястребов // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1971. – Т. 40. – № 3. – С. 125 – 132.

248. Шайман, М. С. Эпидемиологическая разведка в отношении риккетсиозов в Тюменской области / М. С. Шайман // Вопросы краевой инфекционной патологии. – Тюмень, 1967. – С. 51 – 52.

249. Шайман, М. С. Эпидемические риккетсиозы Крайнего Севера (Таймыр) / М. С. Шайман // Проблемы эпидемиологии и профилактики природно-очаговых болезней в Заполярье. – Омск, 1977. – С. 57 – 72.

250. Шапиро, М. И. Экспериментальное изучение штаммов клещевого риккетсиоза, выделенных на одном из островов Южного Приморья // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1958. – № 10. – С. 123 – 128.

251. Шматиков, М. Д. Клещевая сыпная лихорадка / М. Д. Шматиков, М. А. Велик // Клин. медицина. – 1939. – Вып. 17. – С. 124 – 126.

252. Шпынов, С. Н. Методические подходы к получению иммуноферментных конъюгатов для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков // Вопросы риккетсиологии: матер. Всесоюз. конф. – М., 1989. – С. 156 – 157.

253. Шпынов, С. Н. Иммуноферментная тест-система для выявления риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков // Лабораторное дело. – 1991. – № 11. – С.67 – 69.

254. Шпынов, С. Н. Новые данные о распространении *Rickettsia slovaca* в Евразии / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, И. В. Тарасевич [и др.] // Природно-очаговые болезни человека: республ. сб. науч. раб., посвящ. 80-летию Омского НИИПИ. – Омск, 2001. – С. 80 – 83.

255. Шпынов, С. Н. Генотипирование риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, выявленных в России и Казахстане / С. Н. Шпынов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – М., 2003. – № 3. – С. 20 – 24.

256. Шпынов, С. Н. Первое выявление *Rickettsia heilongjangensis* в клещах *Haemaphisalis concinna* в России / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, В. К. Ястребов [и др.] // ЗНиСО.– 2003. –12 (129). – С. 16 – 20.

257. Шпынов, С. Н. Генетическая идентификация риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, И. Е. Самойленко [и др.] // Журн. микробиол. – 2004. – № 5. – С. 43 – 48.

258. Шпынов, С. Н. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, В. К. Ястребов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 23 – 27.

259. Шпынов, С. Н. Выявление геновариантa *R. aeschlimannii* в клещах *Hyalomma marginatum marginatum*, собранных в очаге крымской-конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае / / С. Н. Шпынов, Н. В. Рудаков, А. А. Матущенко [и др.] // Омский научный вестник. – 2006. – № 1 (35). – С. 101 – 103.

260. Штейнхауз, Э. Микробиология насекомых / Э. Штейнхауз. – М., 1950. – 766 с.

261. Эпидемиологическая активность очагов клещевого риккетсиоза на территориях различной степени хозяйственного освоения / Н. В. Рудаков [и др.] // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1991. – С. 118 – 124.

262. Эпидемиологический надзор за клещевым риккетсиозом. Иммунодиагностика и методы выявления возбудителя: метод. рекомендации / сост. В. К. Ястребов [и др.]. – Омск, 1992. – 36 с.

263. Яблонская, В. А. Основные принципы конструирования гипериммунных антириккетсиальных сывороток / В. А. Яблонская, Р. Г. Дюйсалиева, С. Ф. Фаталиева // Там же. – С. 84 – 87.

264. Яблонская, В. А. Получение бивалентных кроличьих гипериммунных сывороток к риккетсиям Провачека и Сибирика / В. А. Яблонская, И. В. Тарасевич // Вопросы риккетсиологии: сб. науч. тр. – М., 1985. – Вып. 5. – С. 51 – 52.

265. Яблонская, В. А. Характеристика культуральных, патогенных и иммуногенных свойств риккетсий, выделенных в ЧССР / В. А. Яблонская // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1976. – № 2. – С. 133 – 134.

266. Ястребов, В. К. Установление спонтанной зараженности клещей *Haemaphysalis concinna Koch*. риккетсиями *D. sibiricus* в Алтайском крае / В. К. Ястребов // Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. – 1969. – № 1. – С. 105 – 106.

267. Ястребов, В. К. Эпидемиологическое значение очагов клещевого риккетсиоза Северной Азии различного ландшафтного типа в Алтайском крае / В. К. Ястребов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1971. – № 4. – С. 22 – 26.

268. Ястребов, В. К. Некоторые итоги изучения распространения клещевого риккетсиоза и Ку-лихорадки в Алтайском крае / В. К. Ястребов // Тр. Томского науч.-исслед. ин-та вакцин и сывороток. – Томск, 1973. – Т. 23. –С. 34-36.

269. Ястребов, В. К. Система эпидемиологического надзора за клещевым риккетсиозом / В. К. Ястребов // Вопросы риккетсиологии: матер. Всесоюз. конф. – М., 1989. – С. 164 – 167.

270. Ястребов, В. К. Материалы по типизации природных очагов клещевого риккетсиоза Сибири и Дальнего Востока / В. К. Ястребов, Т. А. Решетникова // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1990. – № 4. – С. 15 – 17.

271. Ястребов, В. К. Трансмиссивные природно-очаговые инфекции в Сибири и на Дальнем Востоке / В. К. Ястребов // Пробл. соц. гигиены и история медицины. – 1996. – №5. – С. 16 – 19.

272. Ястребов, В. К. Сравнительная эпидемиология / В. К. Ястребов. – Омск, 1998. – 56 с.

273. Ястребов, В. К. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита / В. К. Ястребов, Т. Г. Хазова // Эпидемиол. и вакцинопроф. – 2012. – № 1. С. 19 – 24.

274. A case of tick-transmitted lymphadenopathy in Bulgaria associated with *Rickettsia slovaca* / R. Komitova [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – V. 35. – P. 213.

275. Acute tick-borne rickettsiosis caused by Rickettsia heilongjiangensis in Russian Far East / O. Y. Mediannikov [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2004. – № 10 (5). – P. 810 – 817.

276. Addition of monoclonal antibodies specific for *Rickettsia acari* to the rickettsial diagnostic panel / J. E. Mc Dade [et al.] // J. Clin Microbiol. – 1988. – Vol. 26. – P. 2221 – 2223.

277. Aspects nouveaux du role de vecteur joué par Ixodes ricinus L. en Suisse. Note préliminaire / A. Aeschlimann [et al.] // Acta trop. – 1979. – Vol. 36. – P. 181 – 191.

278. African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name / P. J. Kelly [et al.] // The Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 982 – 983.

279. A new member of the spotted fever group of rickettsiae – *Rickettsia heilongjiangii* / D. Lou [et al.] // Chin. J. Microbiol. Immunol. –1985. – № 5. – P. 250 – 253.

280. A new pathogenic spotted fever group rickettsia from Africa / P. J. Kelly [et al.] // J. Trop. Med. Hyg. – 1994. – Vol. 97. – P. 129 – 137.

281. A new tick-borne disease due to *Rickettsia slovaca* / D. Raoult [et al.] // Lancet. – 1997. – V. 350 – P. 112 – 113.

282. A search for the epidemic typhus agent in Ethiopian ticks / W. Burgdorfer [et al.] // Bull. Word Hlth. Org. – 1973. – Vol. 48. – P. 563 – 569.

283. Acute febrile cerebrovasculitis: a syndrome of unknown, perhaps rickettsial, cause / R. P. Wenzel [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1986. – V. 104. – P. 606 – 615.

284. An eruptive fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand / P. E. Fournier [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – V. 42 – P. 816 – 818.

285. Anacker, R. L. Reactivity of monoclonal antibodies to *Rickettsia rickettsii* with spotted and typhus group rickettsiae / R. L. Anacker, R. E. Mann, C. Gonzales // J. Clin. Microbiol. – 1987. – Vol. 25. – № 1. – P. 167 – 171.

286. Antigenic deversity of *Rickettsia conorii* / D. H. Walker [et al.] //Am. J. Trop. Med. and Hyg. – 1992. – Vol. 47. – P. 78 – 86.

287. Antigenic heterogenity in high- and low-virulence strains of *Rickettsia rickettsii* revealed by monoclonal antibodies / R. L. Anacker [et al.] // Infect. Immunol. – 1986. – Vol. 51. – P. 653 – 660.

288. A patient from Argentina infected with *Rickettsia massiliae* / J. C. Garcia-Garcia [et al.] // Am. J. Trop. Hyg. – 2010. – V. 82 (4). – P. 691 – 692.

289. Astrakhan fever rickettsia is ideatical to Israel tick typhus rickettsia, a genotype of the *Rickettsia conorii* complex / M. Drancourt [et al.] // J. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 165. – P. 1167 – 1168.

290. Astrakhan fever rickettsiae: antigenic and genotypic analysis of isolates obtained from human and Rhipicephalus pumilio ticks / M. E. Eremeeva [et al.] // Am. Trop. Med. Hyg. – 1994a. – Vol. 51. – P. 697 – 706.

291. Beati, L. *Rickettsia massiliae* sp. nov. A new spotted fever group / L. Beati, D. Raoult // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1993. – Vol. 43. – P. 839 – 840.

292. Beati, L. Spotted fever group rickettsial / L. Beati, D. Raoult // Rickettsial and Rickettsial Diseases: Proc. 5-th Intern. Symp. – Bratislava, 1996. – P. 134 – 178.

293. Bell, E. J. Immunologic relationships among the spotted fever group of rockettsias determined by toxin neutralization tests in mice with convalescent animal serums / E. J. Bell, H. G. Stoenner // J. Immunol. – 1960. – Vol. 84. – P. 174 – 182.

294. Biochemical and immunochemical analysis of *Rickettsia rickettsii* strains of various degrees of virulence / R. L. Anacker [et al.] // Infect. Immunol. – 1984. – Vol. 44. – P. 559 – 564.

295. Biological and genetic characterization of *Rickettsia sibirica* strains in the endemic area of the North asian tick typhus / N. M. Balayeva [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1996. – Vol. 55 (6). – P. 685 – 692.

296. Brasilian spotted fever in Espirito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region / D. H. G. J. Sexton [et al.] // Am. J. Trop. Med. and Hyg. – 1993. – Vol. 49. – P. 222 – 226.

297. Brezina, R. J. Two strains of rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever group recovered from Dermacentor marginatus in Czechoslovakia. Results of preliminary serological identification / R. J. Brezina J. Řeháček, M. Majorska // Acta virol. – 1969. – Vol. 13. – P. 142 – 145.

298. Burgdorfer, W. A review of Rocky Mountain spotted fever (tick-borne typhus) its agent, and its tick vectors in the United States / W. Burgdorfer // J. Med. Entomol. – 1975. – Vol. 11. – P. 269 – 278.

299. Burgdorfer, W. Hemolymph test. A technique for detection of rickettsiae in ticks / W. Burgdorfer // Am. J. Trop. Med. and Hyg. – 1970. – Vol. 19. – P. 1010 – 1014.

300. Burgdorfer W. Investigation of «transovarial transmission» of *Rickettsia rickettsii* in the wood tick, D. andersoni / W. Burgdorfer // Exptl. Parasitol. – 1963. – Vol. 14. – P. 152 – 159.

301. Burgdorfer, W. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever rickettsiae in ticks / W. Burgdorfer, L.P. Brinton // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1975. – Vol. 266. – P. 61 – 72.

302. Burgdorfer, W. Nonpathogenic rickettsiae in *Dermacentor andersoni:* limiting factor for the distribution of *Rickettsia rickettsii* / W. Burgdorfer, S. F. Hayes, A. J. Mavros / W. Burgdorfer // Rickettsiae and Rickettsial diseases. – New York [etc.], 1981. – P. 585 – 594.

303. Burgdorfer, W. The spotted fever-group diseases // CRC Handbook Series in Zoonosis / W. Burgdorfer; J. H. Steele (ed.). – Section A.: Bacterial, Rickettsial and Mycotic Disease. – Florida; Boca Raton: CRC Press , 1980. – Vol. 2. – P. 279 – 301.

304. Burgdorfer, W. Transstadial and transovarial development off disease agents in arthropods / W. Burgdorfer, M.G.R. Varma // Ann. Rev. Entomol. – 1967. – Vol. 12. – P. 347 – 376.

305. Burgdorfer, W. Worldwide research on human and animal diseases caused by tick-borne rickettsiae / W. Burgdorfer // Misc. Publ. Entom. Soc. Amer. – 1979. – Vol. 6. – P. 339 – 344.

306. Bustamante, M. E. Distribucion de las rickettsiasis en Mexico / M. E. Bustamante, G. Varela // Revista del Instituto de salubridad y enfermedades tropicales. – 1947. – № 8. – P. 3 – 14.

307. Bustamante M.E. II. Estudios de fiebre manchada en Mexico. Fiebre manchada en la Laguna / M. E. Bustamante, G. Varela, C. O. Mariotte // Revista del Instituto de salubridad y enfermedades tropicales. – 1946. – № 7. – P. 39 – 48.

308. *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia / // Ann. N.Y. Acad. Sci. Rickettsiology: present and future directions. – 2003. – Vol. 990. – P. 162 – 172.

309. Characterization and comparison of Australian human spotted fever group rickettsiae / R. W. Baird [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1992. – Vol. 30. – P. 2896 – 2902.

310. Characterization of monoclonal antibodies protecting mice against *Rickettsia rickettsii* / R. L. Anacker [et al.] // J. Infect. Dis. – 1985. – № 6. – P. 1052 – 1060.

311. Characterization of the East Side agent, a spotted fever group Rickettsia infecting wood ticks, Dermacentor andersoni, in Western Montana / M. L. Niebylsky [et al.] // Rickettsial and Rickettsial Diseases: Proc. 5-th Intern. Symp. – Bratislava, 1996. – P. 227 – 232.

312. Characterisation of the Omsk collection of rickettsial strains / N. V. Rudakov, S. N. Schpynov, I. E. Samoylenko, P.-E. Fournier, [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – V.15, issue s. 2: Advances in Rickettsiology. – P. 298 – 299.

313. Citrate synthase gene comparison, a new tool for phylogenetic analysis, and its application for the rickettsiae / V. Roux [et al.] // Int J Syst Bacteriol. – 1997. –№ 47. – P. 252 – 261.

314. Classification of Rickettsia tsutsugamushi in a new genus, Orientia gen nov, as Orientia tsutsugamushi comb. Nov / A. Tamura // Int J Syst Bacteriol. – 1995. – № 45. – P. 589 – 591.

315. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. ia a distinct species of the spotted fever group of Rickettsiae / L. Beati [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1993. – № 43. – P. 521 – 526.

316. Contribution to the natural focality of rickettsiae belonging to the Rocky Mountain spotted fever (RMSF) group in Slovakia / J. Řeháček [et al.] // Folia Parasitol. – 1972. – Vol. 19. – P. 41 – 52.

317. Cox, H. R. Cultivation of rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever, typhus and Q fever groups in the embryonic tissues of developing chicks / H. R. Cox // Science. – 1941. – Vol. 94. – P. 399 – 403.

318. Demonstration of rickettsiae in tick haemocytes / J. Řeháček [et al.] // J. hyg., epidemiol., microbiol., immunol. – 1971 b. – Vol. 15. – P. 424 – 434.

319. Detection and identification of spotted fever group *Rickettsiae* and in African ticks / P. Parola [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – V. 7. – P. 1014 – 1017.

320. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae in Dermacentor ticks from Russia and Central Kazahstan / S. Shpynov, P. Parola, N. Rudakov, I. Samoilenko, [et al.] // Eur J Clin Microbiol Inf Dis. – 2001. – № 20 (12). – P. 903 – 905.

321. Detection and identification of spotted fever group rickettsiae in ticks collected in southern Croatia / V. Punda-Polic [et al.] // Exp. Appl. Acarol. – 2002. – V. 28. – P. 169 – 176.

322. Detection of members of the genera Rickettsia, Anaplasma, and Ehrlichia in ticks collected in the Asiatic part of Russia / S. Shpynov, P. E. Fournier, N. Rudakov, I. Tarasevich, D. Raoult // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078 : century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). – P. 378 – 383.

323. Detection of Rickettsia Closely Related to Rickettsia aeschlimannii, «Rickettsia heilongjiangensis», *Rickettsia sp.*Strain RpA4, and Ehrlichia muris in Ticks Collected in Russia and Kazakhstan / S. Shpynov, P.-E. Fournier, N. Rudakov, M. Tankibaev, I. Tarasevich, D. Raoult // Journal of Clinical microbiology. – 2004. – Vol. 42. – № 5. – P. 2221 – 2223.

324. Eisemann, C. S. Proteins of typhus and spotted fever group rickettsiae / C. S. Eisemann, J. V. Osterman // Infect. Immunol. – 1976. – Vol. 14. – P. 155 – 162.

325. Eckburg, P. B. Archaea and Their Potential Role in Human Disease. Infection and Immunity / P. B. Eckburg, P. W. Lepp, D. A. Relman. – 2003. – Vol. 71. – № 2. – P. 591 – 596.

326. Ecology and epidemiology of spotted fever group ricketsiae and new data from their study in Russia and Kazakhstan / N. V. Rudakov, S. N. Shpynov, I. E. Samoylenko, M. A. Tankibaev // Ann. NY Acad. Sci. – 2003. – Vol. 990. – P. 12 – 24.

327. EIA with species-specific monoclonal antibodies: a novel seroepidemiologic tool for determination of the etiologic agent of spotted fever rickettsiosis / S. Radulovic [et al.] // J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 168. – P. 1292 –1295.

328. El Dessouky? A. Detection of spotted fever group rickettsiae in ticks from the North Sinai, Egypt / A. El Dessouky [et al.] // In Rickettsiae and rickettsial diseases / J. Kazar, D. Raoult. – 1991. – P. 383 – 387. – (Publishing House of the Slovak Academy of Science, Bratislava).

329. Emerging Infectious Diseases in the Americas / D. H. Walker [et al.] // Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. – Marsielle, 1999. – P. 274 – 278.

330. Epidemiology of Boutonneuse fever in Western Sicily: demonstration of Multiple tick-borne spotted fever group Rickettsiae strains in Western Sicily / G. Tringali [et al.] // Rickettsiology: The present and the future (absrt.). – Palermo, 1987. – P. 88.

331. Eremeeva, M.E. Determination of the genome size and restriction pattern polymorphism of Rickettsia prowazekii and R.typhi by pulsed field gel electrophoresis / M. E. Eremeeva, V. Roux, D. Raoult // FEMS Microbiol. Letters. – 1993 b. – Vol. 112. – P. 105 – 112.

332. Eremeeva, M. E. Differentiation among the spotted fever group rickettsiae species by analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR-amplified DNA / M. E. Eremeeva, X. J. Yu, D. Raoult // J. Clin. Microbiol. – 1994 b. – Vol. 32. – P. 803 – 810.

333. Eremeeva, M. E. Proteinic and genomic identification of spotted fever group rickettsiae isolated in the former USSA / M. E. Eremeeva [et al.] // J. of Clinical Microbiol. – 1993 a. – Vol. 31. – P. 2625 – 2633.

334. Evidence of rickettsial disease agents in ticks from Ethiopian cattle / C.B. Philip [et al.] // Bull. World Hlth Org. – 1966. – Vol. 35. – P. 127 – 131.

335. Evidence of *Rickettsia .helvetica* infection in humans, eastern France / P. E. Fournier [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – V. 6. – P. 389 – 392.

336. Evidence for an increased geographical distribution of *Dermacentor reticulatus* in Germany and detection of *Rickettsia sp. RpA4* / H. Dautel. [et al.] // Int. J. Med. Microbiol. – 2006. – V. 296 (40). – P. 149 – 156.

337. Fernandez-Soto, P. *Rickettsia aeschl mannii* in Spain: molecular evidence in *Hyalomma marginatum* and five other tick species that feed on humans

/ A. Encinas Grandes, R. Perz-Sanchez // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – V. 9. – P. 889 – 890.

338. First cases of spotted fever group rickettsiosis in Thailand / T. Sirisanthana // Am. J. Trop. Med. and Hyg. – 1994. – Vol. 50. – P. 682 – 686.

339. First detection of spotted fever group rickettsiae in Ixodes ricinus from Italy / T. Beninati [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – V. 8. – P. 893 – 986.

340. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection / D. Raoult [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – V. 8. – P. 748 – 749.

341. First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France / C. Cazorla [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – V. 9 – P. 135.

342. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations / A. F. Azad [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 3. – P. 319 – 327.

343. Flinders Island spotted fever rickettsioses caused by «marmionii». Strain of R. hohei, Eastern Australia / N. B. Unsworth [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13(4). – P. 566 – 573.

344. Fulminant Japanese spotted fever – the second fatal case in Japan / K. Wada [et al.] // Kansenshogaku Zasshi. – 2008. – V. 82(2). – P. 77 – 81.

345. Fournier, P. E. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA / P. E. Fournier, V. Roux, D. Raoult // Int J Syst Bacteriol. – 1998. – № 48. – P. 839 – 849.

346. Fournier, P. E. Genetic identification of rickettsiae isolated from ticks in Japan / P. E. Fournier, H. Fujita, N. Takada, D. Raoult // J Clin Microbiol. – 2002. – Jun; 40 (6): 2176 – 81.

347. Fournier, P. E. Rickettsia tamurae sp. nov., isolated from Amblyomma testudinarium ticks / P. E. Fournier, N. Takada, H. Fujita, D. Raoult // Int J Syst Evol Microbiol. – 2006. – Jul; 56 (Pt 7):1673 – 5.

348. Fournier, P. E. Proposal to create subspecies of *Rickettsia sibirica* and emended description of *Rickettsia sibirica*/ P. E. Fournier // Annals of NY Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1078. – P. 597 – 606.

349. Fujita, H. Rickettsia asiatica sp. nov., isolated in Japan / H. Fujita, P. E. Fournier, N. Takada, T. Saito, D. Raoult // Int J Syst Evol Microbiol. – 2006. – Oct.; 56 (Pt 10): 2365 – 8.

350. Garrity, G.M. Taxonomic Outline of the Prokaryotes [DOI:10.1007/bergeysoutline200405] / G. M. Garrity, J. A. Bell, T. G. Lilburn // Bergeys Manual of Systematic Bacteriology. – Second Edition, Release 5.O. – 2004. – 401 pp.

351. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New Rickettsia Isolates and Description of Rickettsia heilongjiangensis sp.nov. / P.-E. Fournier [et al.] // J. Clin.Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 12. – P. 5456 – 5465.

352. Genetic identification of rickettsiae isolated from ticks in Japan / P. E. Fournier [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2002. – V. 40. – P. 2176 – 2181.

353. Genetic relationships among the members of the family rickettsiaeae as shown by DNA restrictions fragment polimorphism analysis / D. Ralph [et al.] // Rickettsia diseases. – New York, 1989. – P. 64.

354. Genetic relationships among the members of the family rickettsiaeae as shown by DNA restrictions fragment polimorphism analysis / D. Ralph [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1990. – V. 590. – P. 541 – 552.

355. Genotypic and biological characteristics of nonidentified strain of spotted fever group rickettsiae isolated in Crimea / N. M. Balayeva [et al.] // Acta virol. – 1993. – Vol. 37. – P. 475 – 483.

356. Genotypic evalution of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal / F. Baccelar [et al.] // Epidemiol. and Infec. – 1995. – Vol. 114. – № 1. – P. 169 – 178.

357. Genotypical and antigenic identification of two new strain of spotted fever group rickettsiae isolated from China / X. Yu [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1993. – № 1. – P. 83 – 88.

358. Gilmore, R. D. Hackstadt DNA polymorphism in the conserved 190 kDa antigen gene repeat region among the spotted fever group riskettsiae / R. D. Gilmore // Biochimica et Biophysica Acta. – 1991. – Vol. 1097. – P. 77 – 80.

359. Graumann, C. C., The reactivation phenomen of *Rickettsia rickettsii* involves the expression of virulence factor proteins / C. C. Graumann, G. A. Mc Donald // 11-th Sesqui – Annual Meeting, American Society for Rickettsiology and Rickettsial Diseases, St. Simons Island, Georgia, USA, 1994. – Abstract.

360. Graves, S. R. Rickettsioses in Australa / S. R. Graves, N. B. Unsworth, J. Stenos // Ann N.Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078. – P. 74 – 79.

361. Gulf coast ticks (Amblyomma maculatum) and *Rickettsia parkeri,* United States / J. W. Sumner [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13. – P. 751 – 753.

362. Haemocyto-test, an easy, quick and reliable method for the detection of rickettsiae in ticks / J. Řeháček [et al.] //Acta virol. – 1971 a. – Vol. 15. – P. 237 – 240.

363. Hattwick, M. A. Rocky Mountain spotted fever: epidemiology of an increasing problem / M. A. Hattwick, R. J. O'Brien, B. F. Hanson // Ann. Intern. Med. – 1976. – Vol. 84. – P. 732.

364. Hayes, S. F. Reactivation of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor andersoni* ticks: an ultrastructural analysis / S. F. Hayes, W. Burgdorfer // Inf. Immunity. – 1982. – Vol. 37. – P. 779 – 785.

365. Hecker, H. Aeschlimann A., Burckhardt M.J. Contribution á la connaissance des symbiotes chez Ornithodorus moubata (Ixodoidea). Etude an microscope electronique / H. Hecker // Acta trop. – 1968. – Vol. 25 (3). – P. 256 – 262.

366. Hoogstraal, H. Ticks in relation to human diseases caused by rickettsia species / H. Hoogstraal // Annual Review of Entomology. – 1967. – № 12. – P. 377 – 420.

367. Human infection with *Rickettsia honei*, Thailand / J. Jiang [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11(9). – P. 1473 – 1475.

368. Identification of Bartonella (Rochalimaea) species among fastidious gram-negative bacteria on the basis of the partial sequence of the citrate-synthase gene / C. Joblet [et al.] // J Clin Microbiol. – 1995. – N 33(7). – P. 1879 – 188.

369. Identification of a unique spotted fever group rickettsia from humans in Japan / T. Uchida [et al.] // J. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 159. – P. 1122 – 1126.

370. Inokuma, H. Citrate Synthase Gene Sequence: a New Tool for Phylogenetic Analysis and Identification of Ehrlichia / H. Inokuma [et al.] // J Clin Microb. – 2001. – Vol. 39. – № 9. – P. 3031 – 3039.

371. Isolation and identification of a rickettsial strain related to Rickettsia massiliae in Creek ticks / T. Babalis [et al.] // Am. Trop. Med. Hyg. – 1994. – Vol. 50. – P. 365 – 372.

372. International Code of Nomenclature of Bacteria (1990 Revision) / S. P. Lapage [et al.] // American Society for Microbiology. – Washington, D. C., 1992.

373. In vitro Antibiotic susceptibility of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii*: Plaque Assay and Microflaque Colorimetric Assey / D. Rauolt [et al.] // The Journal of inf. diseases. – 1987. – Vol. 155, № 5. – P. 1059 – 1062.

374. In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials / J.M. Rolain [et al.] //Antimicrob. Agent Chemother. – 1998. – Vol. 42. – P. 1537 – 1541.

375. Ixodes ricinus, vector of hithertc undescribed spotted fever group agent in Switzerland / W. Burgdorfer [et al.] // Acta trop. – 1979. – Vol. 36. – P. 357-367.

376. Japanese spoted fever, South Korea / M. N. Chung [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – V. 12(7). – P. 1122 – 1124. List of all isolates of spotted fever group Rickettsiae from ticks in Japan 1993-1998 / H. Fujita [et al.] // Ann. Rep. Ohara Hosp. – 1999. – V. 42. – P. 45 – 50.

377. Kurepina, N. Yu. Geoinformation mapping of Siberian tick-borne rickettsiosis foci in Altai Krai / N. Yu. Kurepina, I. N. Rotanova, A. S. Obert, N. V. Rudakov // Centure of rickettsiology. Emerging, Reemerging Rickettsioses, Molecular Diagnostics, and Emerging Veterinary Rickettsioses. – Boston, Massachusetts, – 2006. – C. 185 – 188.

378. La Rocha-Lima, H. Zur Antiologie des Fleckfebers // Berlin. Klin. Wsch. – 1916. – Vol. 53. – P. 567.

379. Lackman, D. B. Antigenic types in the Rocky Mountain spotted fever group of rickettsiae / D. B. Lackman, E. G. Pickens // Bacteriol. Proc. – 1953. – Vol. 3. – P. 51.

380. Lakos, A. Tick-borne lymphadenopathy – a new rickettsial disease? / A. Lakos // Lancet. – 1997. – V. 350. – P. 1006.

381. Lakos, A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a *Rickettsia slovaca* infection/ A. Lakos, D. Raoult // Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. – Marsielle, 1999. – P. 258 – 261.

382. Li, H. Protective monoclonal antibodies recognize head-labile epitopes on surface proteins of spotted fever group rickettsiae / H. Li, B. Lenz, D. H. Walker // Infect. Immun. – 1988. – Vol. 56. – P. 2587 – 2593.

383. Mansueto, S. Widespread, simultaneous increase in the incidence of spotted fever group rickettsioses / S. Mansueto, G. Tringali, D. H. Walker // J. Infect. Dis. – 1986. – Vol. 54. – № 3. – P. 539 – 540.

384. Marchette, N. Stiller eds. The tick-borne rickettsiae of the spotted fever or tick typhus group / N. Marchette // Ecological relationships and evolution of the rickettsiae – Boca Raton, Fla: CRC Press, 1982. – Vol. 1. – P. 75 – 112.

385. Marseille (mediterranean spotted) fever in Bulgaria in contemporary conditions / E. Alexandrov [et al.] // Rickettsial and Rickettsial Diseases: Proc. V-th Intern. Symp. – Bratislava, 1996. – P. 221 – 226.

386. Mediannikov, O. Acute tick-borne rickettsiosis caused by Rickettsia heilongjiangensis in Russian Far East / O. Mediannikov, Y. Sidelnikov, E. Ivanov etc. // Emerg Infect Dis. – 2004. – N 10(5). – P. 810 – 7.

387. Mediannikov, O. Rickettsia raoultii sp.nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia / O. Mediannikov, K. Matsumoto, I. Samoylenko, etc. // Intern. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2008. – V. 58. – P. 1635 – 1639.

388. Methods of isolation and cultivation of new rickettsiae from the nosoarea of the north asian tick typhus in Siberia / I. E. Samoylenko, L. V. Kumpan, S. N. Shpynov, A. S. Obert, O. V. Butakov, N. V. Rudakov // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078: century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). – P. 613 – 616.

389. Methods of isolation and cultivation of rickettsiae of «new genotypes» from nozoarea of the north asian tick typhus in Siberia / I. E. Samoylenko [et al.] // 4th int. conf. on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. – Logrono (La Rioja), Spain. – 2005. – P. 185.

390. Molecular genetics of populations of intracellular bacteria / P. A. Fuerst [et al.] //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1990. – Vol. 590. – P. 430 – 438.

391. Moulder, Y. W. Order Rickettsiales / Y. W. Moulder // Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. – Baltimore, 1974. – P. 882.

392. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms / M. C. J. Maiden [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1998. – № 95. – P. 3140 – 3145.

393. Murine and scrub typhus at Thai-Kampuchean border displased persons camp / H. Wilde [et al.] // Tropical and Geographical Medicine. – 1991. – Vol. 43. – P. 363 – 369.

394. Naming of Rickettsiae and rickettsial diseases / D. Raoult [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005. – V. 1063. – P. 1 – 12.

395. Nava, S. *Rickettsia parkeri* in Argentina / S. Nava, Y. Elshenawy, M. Eremeeva // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – V. 14(12). – P. 1894 – 1897.

396. New rickettsiae in the ticks collected in territories of the former Soviet Union / E. Rydkina, V. Roux, N. Fetisova, N. Rudakov [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 1999. – V. 5, N. 6. – P. 811 – 814.

397. Nilsson, K. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death / K. Nilsson, O. Lindquist, C. Pahlson // Lancet. – 1999. – V. 354 – P. 1169 – 1173.

398. Nilsson, K. *Rickettsia helvetica* in patient with meningitis, Sweden, 2006 / K. Nilsson, K. Elfving, C. Pahlson // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – V. 16 (3). – P. 490 – 492.

399. Nonpathogenic rickettsiae related to the spotted fever group isolated from ticks, Dermacentor variabilis Dermacentor andersoni, from eastern Montana / E. J. Bell [et al.] // J. Immunol. – 1963. – Vol. 90. – P. 770 – 781.

400. Not only «Flinders Island» spotted fever / N.B. Unsworth [et al.] // Pathology – 2005. – V. 37. – P. 242 – 245.

401. Okada, T. Causative agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan / T. Okada, Y. Tange, Y. Kobayashi // Infection and Immunity. – 1990. – Vol. 58. – P. 887 – 892.

402. Olmer, D. Repartition geographique actuelle de la fievre / D. Olmer, J. Olmer // Marseille Medical. – 1957. – Vol. 94. – P. 525 – 536.

403. Ormsbee, R. A. Rickettsiae as organisms / R. A. Ormsbee // Rickettsiae and Rickettsial Diseases. – Bratislava, 1985. – P. 15 – 37.

404. Pace, N. R. A molecular view of microbial diversity and the biosphere / N. R. Pace // Science. – 1997. – Vol. 276. – P. 734 – 740.

405. Parker, R., Rocky Mountain spotted fever. A study of the relationship between the presence of rickettsialike organisms of tick smears and tje infectivenes of the same ticks / R. Parker, R. Spenser // Publ. Hlth. Rep. (Wash.) – 1926. – Vol. 41. – P. 461 – 466.

406. Parola, P. Rickettsioses in Sub-Saharan Africa / P. Parola // Ann N.Y. Acad Sci. – 2006. – V. 1078. – P. 42 – 47.

407. Pedersen, C. E. Comparative electrophoresis of spotted fever group rickettsial proteins / C. E. Pedersen, V. D. Walters // Life Sci. – 1978. – Vol. 22. – P. 583 – 587.

408. Péter, O. V. *Rickettsia helvetica,* a new spotted fever group rickettsiae: immunochemical analysis of the antigens of 5 spotted fever group rickettsiae /

O. V. Péter, J. C. Williams, W. Burgdorfer // Rickettsiae and Rickettsial diseases. – Bratislava, 1985. – P. 99 – 108.

409. Philip, C. B. Arthropod vectors in relation to the reservoir mechanism of microbial agents of animal diseases / C. B. Philip // Acta trop. – 1961. – Vol. 18. – P. 256 – 262.

410. Philip R.N. Serotypes of spotted fever group rickettsiae from Dermacentor andersoni ticks in Western Montana / R. N. Philip, E. A. Casper // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1981. – Vol. 30. – P. 230 – 238.

411.Phylogenetic diversity of rickettsiae / W. G. Weisburg [et al.] // J. Bacteriol. – 1989. – № 171. – P. 4202 – 4206.

412. Plotz, H. Differentiation between fievre boutonneuse and Rocky Montain spotted fever by means of complement fixation / H. Plotz, R. L. Reagan, K. Wertman // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1944. – Vol. 55. – P. 173 – 176.

413. Presence of *Rickettsia helvetica* in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis / K. Nilsson [et al.] // J. Infect. Dis. – 2002. – V. 185 – P. 1128 – 1138.

414. Pretorius, A. M. *Rickettsia aeschlimannii:* a new pathogenic spotted fever group rickettsia, South Africa / A. M. Pretorius, R. J. Birtles // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – V. 8 – P. 874.

415. Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in dogs from southeastern Australia / D. J. Sexton [et al.] // Am. J. Trop. Med. and Hyg. – 1991 a. – Vol. 45. – P. 243 – 248.

416. Prevalence of rickettsia-like organisms and spotted fever group rickettsiae in ticks (Acari: Ixodide) from Zimbabwe / L. Beati [et al.] // J. Med. Entomol. – 1995. – V. 32. – P. 787 – 792.

417. Prevalence of spotted fever group *Rickettsia species* detected in ticks in La Rioja, Spain / J. A. Oteo [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078 – P. 320 – 323.

418. Price, W. H. A quntitative analysis of the factors involved in the variations in virulence of of rickettsiae / W. H. Price // Science. – 1953. – Vol. 118. – P. 49 – 54.

419. Properties of selected rickettsiae of the spotted fever group / R. L. Anacker [et al.] // Infect. Immunol. – 1980. – Vol. 27. – P. 468 – 474.

420. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii* / Y. Zhu [et al.] // Microbiol. – 2005. – V. 5. – P. 11.

421. 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 / D. J. Brenner [et al.] // Int J Syst Bacteriol. – 1993. – № 43. – P. 777 – 786.

422. Proposals to unify the genera Grahamella and Bartonella, with descriptions of Bartonella talpae comb. nov., Bartonella peromissci comb. nov., and three new species, Bartonella grahamii sp. nov., Bartonella taylorii sp. nov., and Bartonella doshiae sp. Nov / R. J. Birtles [et al.] // Int J Syst Bacteriol. – 1995. – № 45. – P. 1 – 8.

423. Radulovic, S. Isolation, cultivation, and partial characterization of the ELB agent associated with cat fleas/ S. Radulovic [et al.] / // Infect. Immunol. – 1995. – Vol. 63. – P. 4826 – 4829.

424. Reassessment of the taxonomic position of Rickettsia grilli / V. Roux [et al.] // Int J syst bacterial. – 1997. – № 47. – P. 1255 – 1257.

425. Regnery, R. L. Genotypic identification of rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes / R. L., Regnery, C. L. Spruill, B. D. Plikaytis // J. Bacteriol. –1991. – Vol. 173. – P. 1576 – 1589.

426. Řeháček, J. First record of bacillary rickettsia-like organisms in European ticks Dermacentor marginatus (Sulzer) / J. Řeháček, V. Pospisil, F. Ciampor // Folia Parasitol. – 1976. – Vol. 23. – P. 301 – 307.

427. Řeháček, J. Acari-borne rickettsiae in Eurasia / J. Řeháček, I. V. Tarasevich // Veda publishing house of the Slovak Academy of Science. – Bratislava, 1988. – 344 p.

428. Řeháček, J. Massive occurence of rickettsiae of the spotted fever group in fowl tampan, Argas persicus, in the Armenian S.S.R. / J. Řeháček, J. Úrvölgyi, E. Kovácova //Acta virol. – 1977 b. – Vol. 21. – P. 431 – 438.

429. Řeháček, J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology / J. Řeháček // Prirod. práce ústanu CSAV v Brne. – 1984. – Vol. 18. – 50 p.

430. Řeháček, J. Spotted fever group rickettsial infections / J. Řeháček // Rickettsial and Rickettsial Diseases: proceeding of the V-th International Symposium. – Bratislava, 1996. – P. 179 – 194.

431. Report of the ad hoc committee for the re-evaluation of the species definition in bacteriology / E. Stackebrandt [et al.] // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2002. – № 52. – P. 1043 – 1047.

432. Report of the ad hoc committee on reconciliationof approaches to bacterial systematics / L. G. Wayne [et al.] // Inf. J. Syst. Bacteriol. – 1987. – Vol. 37. – P. 463 – 464.

433. Rhipicephlus sunquineus: vector of a new spotted fever group rickettsia in the United States / W. Burgdorfer [et al.] // Infect. Immunol. – 1975. – Vol. 12. – P. 205.

434. Ricketts H. A microorganism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain spotted fever. A preliminary report // JAMA, 1909. – Vol. 52. – P. 379.

435. *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma* ticks from Corsica / K. Matsumoto [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – V. 23. – P. 732 – 734.

436. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks / L. Beati [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. –1997. – № 47. – P. 548 – 554.

437. *Rickettsia asiatica* sp. nov., isolated in Japan / H. Fujita [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2006. – № 56. – P. 2365 – 2368.

438. Rickettsia africae sp. nov., the etiological agent of African tick bite fever. / P.J. Kelly [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1996. – № 46. – P. 611 – 614.

439. Rickettsia felis: molecular characterization of a new member of the spotted fever group / D. H. Bouyer [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2001. – № 51. – P. 339 – 347.

440. Rickettsia .helvetica in Dermacentor reticulatus ticks / M. Dobec [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – V. 15(1) – P. 98 – 100.

441. Rickettsia honei sp. nov., the aetiological agent of Flinders Island spotted fever in Australia / J. Stenos [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. –1998. – № 48. – P. 1399 – 1404.

442. *Rickettsia hoogstraalii* sp. nov., isolated from hard- and soft-bodied ticks / D. Duh [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2010. – № 60. – P. 977 – 984.

443. *Rickettsia japonica* sp. nov., the etiologic agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan / T. Uchida [et al.] // Int. J. Systematic Bacteriology. – 1992. – Vol. 42. – P. 303 – 305.

444. *Rickettsia monacensis* and human disease, Spain / I. Jado [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13(9). – P. 1405 – 1407.

445. *Rickettsia monacensis* sp. nov., a spotted fever group rickettsia, from ticks (Ixodes ricinus) collected in European city park / J. A. Simser [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – V. 68. – № 9. – P. 4559 – 4566.

446. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States / C. D. Paddock [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – V. 38(6). – P. 812 – 813.

447. *Rickettsia parkeri* in Brazil / I. Silveira [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13(7). – P. 1111 – 1113.

448. *Rickettsia parkeri* infection after tick bite, Virginia / T. J. Whitman [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – V. 13(2). – P. 334 – 336.

449. *Rickettsia parkeri* in Uruguay / R. C. Pacheco [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – V. 12. – P. 1804 – 1805.

450. *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever / C. D. Paddock [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V. 47(9). – P. 1188 – 1196.

451. *Rickettsia peacockii* sp. nov., a new species infecting wood ticks, *Dermacentor andersonii*, in Western Montana / M. L. Niebylski [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1997. – № 47. – P. 446 – 452.

452. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia / O. Mediannikov, K. Matsumoto, I. Samoylenko, M. Drancourt [et al.] // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2008. – № 58. – P. 1635 – 1639.

453. *Rickettsia slovaca* and R. raoultii in tick-borne rickettsioses / P. Parola [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – V. 15. – № 7. – P. 1105 – 1108.

454. *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* in *Dermacentor marginatus* collected on wild boars in Tuscany, Italy / M. Selmi [et al.] // J. Med. Entomol. – 2009. – V. 46. – № 6. – P. 1490 – 1493.

455. Rickettsia slovaca infection: DEBONEL/TIBOLA / V. Ibarra [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078 – P. 206 – 214.

456. *Rickettsia slovaca* sp. nov., a member of the spotted fever group rickettsiae / Z. Sekeyova [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. –1998. – № 48. – P. 1455 – 1462.

457. Rickettsia sp. strain RpA4 detected in Portuguese *Dermacentor marginatus* ticks / L. Vitirino [et al.] // Vector- Borne Zoonotic Dis. –V. 7. – № 2. – P. 217 – 220.

458. *Rickettsia* spp. In ticks, Poland / T. Chmielewski [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – V. 15. – № 3. – P. 486 – 488.

459. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks / P.E. Fournier [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 2006. – № 56. – P. 1673 – 1675.

460. Rickettsiae of spotted fever group in ixodid ticks from Hungary: identification of a new genotype «Candidatus *Rickettsia kotlani*» / Z. Sreter-Lancz [et al.] // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 2006. – V. 100(3) – P. 229 – 236.

461. Rickettsiae of the spotted fever group in Hungary / J. Řeháček [et al.] // Folia Parasitol. – 1979. – Vol. 26. – P. 367 – 371.

462. Rickettsiae of the spotted fever isolated from *D. marginatus* ticks in South Germany / J. Řeháček [et al.] // Zbl. Bacteriol. Parasitenk Infektionak runkh. und Hyg. – 1977 a. – № 2. – S. 275 – 281.

463. Rickettsial and serologic evidence for prevalent spotted fever rickettsiosis in Inner Mongolia / M. Y. Fan [et al.] // Am. G.Trop. Med. Hyg. –1987. – Vol. 31. – P. 615 – 620.

464. Rickettsion in Osterreich: I Untersushungen bei Wieldtieren und Zachen / W. Sixl [et al.] // Wiss. Arb. Bunderland Sonderh. – 1973. – № 1. – S. 80 – 86.

465. Rickettsioses studies. Natural foci of rickettsioses in the Armenian Soviet Socialistic Republic / I. V. Tarasevich [et al.] // Bull. Word Hlth. Org. – 1976 a. – Vol. 53. – № 1. – P. 25 – 30.

466. Robertson, R. G. Tick-borne rickettsiae of the spotted fever group in West Pakistan. I. Isolation of strains from ticks in different habitats / R. G. Robertson, C. L. Wisseman, R Traub // Amer. J. Epidemiol. – 1970. – Vol. 92. – № 6. – P. 382 – 394.

467. Robertson, R. G. 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 / R. G. Robertson, C. L. Wisseman // Amer. J. Epidemiol. – 1973. – Vol. 97. – P. 55 – 64.

468. Roux, V. Genotypic identification and phylogenetic analysis of the spotted fever group rickettsiae by pulsed-field gel electrophoresis / V. Roux, D. Raoult // J. Bacteriol. – 1993. – Vol. 175. – P. 4895 – 4904.

469. Roux, V. Phylogenetic analysis of members of the genus Rickettsia using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB) / V. Roux, D. Raoult // Int J Syst Evol Microbiol. – 2000. – Vol. 50. – Pt. 4. – P. 1449 – 1455.

470. Roux, V. Phylogenetic analysis of the genus Rickettsia by 16S rDNA sequencing / V. Roux, D. Raoult // Res. Microbiol. – 1995. – Vol. 146. – P. 385 – 396.

471. Rudakov, N. V. Tick-borne rickettsiosis in Russia (epidemiology and current conditions of naturel foci / N. V. Rudakov // Rickettsia and Rickettsial Diseases: Proceeding of the 5-th International Symposium. – Bratislava, 1996. – P. 216 – 219.

472. Rudakov, N. Ecology and molecular epidemiology of tick-borne rickettsioses with natural foci in Russia and Kazakhstan / N. V. Rudakov, S. Shpynov, P.-E. Fournier, D. Raoult // Ann.N.Y.Acad.Sci. – 2006. – V.1078: century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). – P. 299 – 304.

473. Rydkina, E. New Rickettsiae in ticks collected in territories of the former Soviet Union / E. Rydkina, V. Roux, N. Fetisova. etc. // Emerg.Infect.Dis. – 1999. – N 5. – P. 811 – 814.

474. Samoylenko, I. E. Methods of isolation and cultivation of rickettsiae of “new genotypes” from nozoarea of the north asian tick typhus in Siberia / I. E. Samoylenko, L. V. Kumpan, S. N. Shpynov, etc. // 4th int.conf. on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. – Logrono (La Rioja), Spain, 2005. – 185.

475. Scaffidi, V. Contemporaneita della recente espansione endemoepidemica della Febbre Bottonosa in Italia e in Israele / V. Scaffidi // Giorn. Mal. Inf. Parass. – 1982. – Vol. 34. – P. 677 – 680.

476. Schille, F. Entomologic aus der Mammat- und Rhinoceros Gali-Zien. Eine botanish- zoologische Skizze aus dem polnischen Werke, Wykopaliska starunskie / F. Schille // Entomol. Zeitshritt. – 1916 – 1917. – Bd. 3. – S. 42 – 44.

477. Sekeyova, Z. Phylogeny of Rickettsia spp. inferred by comparing sequences of ‘gene D’, which encodes an intracytoplasmic protein / Z. Sekeyova,

V. Roux, D. Raoult // Int. J. Syst. Evol Microbiol. – 2001. – Vol. 51(Pt 4). – P. 1353 – 1360.

478. Serologic evidence of Rickettsia Canada infection of man / F. M. Bozeman [et al.] // J. Infect. Dis. – 1970. – V. 121. – P. 367 – 371.

479. Serologic typing of the Rickettsiae of spotted fever group by microimmunofluorescence / R. N. Philip [et al.] // J. Immunol. – 1978. – Vol. 121. – P. 1961 – 1968.

480. Short report: Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia / S. N. Shpynov, P.-E. Fournier, N. V. Rudakov, I. E. Samoilenko [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – 74(3). – P. 440 – 443.

481. Shpynov, S. "Candidatus Rickettsia tarasevichiae" in Ixodes persulcatus ticks collected in Russia / S. Shpynov, P.-E. Fournier, N. Rudakov, D. Raoult // Ann. NY Acad. Sci. – 2003. – Vol. 990. Rickettsiology: present and future directions. – 162 – 172.

482. Shpynov, S. Detection of Rickettsia Closely Related to Rickettsia aeschlimannii, "Rickettsia heilongjiangensis", Rickettsia sp.Strain RpA4, and Ehrlichia muris in Ticks Collected in Russia and Kazakhstan / S. Shpynov, P. E. Fournier, N. Rudakov, etc. // Journal of Clinical microbiology.– 2004. – V. 42, 5. – 2221 – 2223.

483. Shpynov, S. N. Short report: Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia / S. N. Shpynov, P.-E. Fournier, N. Rudakov, etc. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – 74 (3). – 440 – 443.

484. Shpynov, S. Detection of members of the genera Rickettsia, Anaplasma, and Ehrlichia in ticks collected in the Asiatic part of Russia / S. N. Shpynov, P.-E. Fournier, N. Rudakov, etc. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078 : century of rickettsiology (emerging, reemerging rickettsioses, molecular diagnostics, and emerging veterinary rickettsioses). – 378 – 383.

485. Spotted fever group rickettsial infection in south-eastern Australia: isolation of rickettsiae / S. R. Graves [et al.] // Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. – 1993. – V. 16. – P. 223 – 233.

486. Spotted fever group rickettsiosis in Japan / T. Uchida [et al.] // Japanese J. of Medical Science and Biology. – 1985. – Vol. 38. – P. 151 – 153.

487. Spotted fever rickettsiae in ticks, Morocco / M. Sarih [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – V. 14(7). – P. 1067 – 1073.

488. Spotted fever group rickettsia sp. closely related to *R. japonica,* Thailand / N. Takada [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – V. 15(4). – P. 610 – 611.

489. Spotted fever group rickettsial infection in Australia / D. J. Sexton [et al.] // Review of Infectious Diseases. – 1991 b. – Vol. 13. – P. 876 – 886.

490. Spotted fever group rickettsioses in China / M. Y. Fan [et al.] // Rickettsial and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. – Marsielle, 1999. – P. 247 – 257.

491. Stackebrandt, E. F. Proposal for a new hierarchic classification system, *Actinobacteria* classis nov. / E. F. Stackebrandt, A. Rainey, N. L. Ward-Rainey // *Int.* J. Syst. Bacteriol. – 1997. – Vol. 47. – № 2. – P. 479 – 491.

492. Stewart R.S. Flinders Island spotted fever: a newly recognised endemic focus of tick typhus in Bass Strait. Clinical and epidemiological features / R. S. Stewart // Med. J. of Australia. – 1991. – Vol. 154. – P. 94 – 99.

493. Studies of a «new» rickettsiosis, «Astrakhan» spotted fever / I. V. Tarasevich [et al.] // Eur J Epidemiol. – 1991. – № 7. – P. 294 – 298.

494. Study of biological characteristics of spotted fever group rickettsial genotypes RpA4, DnS14 and DnS28 / I. E. Samoylenko, N. V. Rudakov, S. N. Shpynov, M. A. Tankibaev [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 990. – P. 612 – 616.

495. Stochard, D. R. Evolutionary analysis of the spotted fever and typhus groups of Rickettsia using 16S rRNA gene sequences / D. R. Stochard, P. A. Fuerst // System. Appl. Microbiol. – 1995. – Vol. 18. – P. 52 – 61.

496. Suitor, E. C. The relationship of Wolbachia persica Suitor and Weiss to int host / E. C. Suitor // J. Infect. Pathol. – 1964. – Vol. 6 (1). – P. 111 – 124.

497. Tarasevich, I. V. Rickettsioses studies. Natural foci of rickettsioses in the Armenian Soviet Socialistic Republic / I. V. Tarasevich // Bull. Word Hlth. Org. 1976 a. – Vol. 53. 1. – P. 25 – 30.

498. Tarasevich, I. V. Studies of the antigenic of the newly isolated strains of Rickettsiae and their relation to spotted fever group / I. V. Tarasevich, V. A. Makarova, L. F. Plotnikova // Folia microbiol. – 1976 b. – Vol. 21. 6. – P. 503 – 504.

499. Tarasevich, I.V. Ecology of rickettsiae and epidemiology of rickettsial diseases / I. V. Tarasevich // Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Proc. 2-nd Intern. Symp. / ed. J. Kazar, R. A. Ormsbee, I. V. Tarasevich. – Bratislava: Veda, 1978. – P. 330 – 349.

500. Tarasevich, I. V. Studies of a “new” rickettsiosis “Astraktan” spotted fever / I. V. Tarasevich, V. A. Makarova, N. F. Fetisova, etc. // Eur. J. Epidemiol. – 1991. – N 7. – P. 294 – 298.

501. The expanding spectrum of eschar-associated rickettsioses in the United States / W. C. Cragum [et al.] // Arch. Dermatol. – 2010. – V. 146 (6). – P. 641 – 648.

502. The first fatal case of Japanese spotted fever confirmed by serological and microbiological tests in Awaji island, Japan / T. Nomuda [et al.] // Jpn. J. Infect. Dis. – 2007. – V.60. – P. 241 – 243.

503. The identificanion and characterization of previously undiscovered rOmp A-encoding gene in Rickettsia felis / D. H. Bouyer [et al.] // Rickettsial and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. – Marsielle, 1999. – P. 11 – 15.

504. The isolation of strains of rickettsiae of the spotted fever group in Israel and their differentiation from other members of the group by immunofluorescence methoda / R. A. Goldwasser [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 1974. – № 6. – P. 53 – 62.

505. The re-emergence of sibirian tick typhus: field and experimental observations / N. V. Rudakov, I. E. Samoylenko, V. V. Yakimenko, T. A. Reshetnikova [et al.] // Rickettsiae and Rickettsial Diseases in the Turn of the Third Millenium: Elsever. – Marseille, 1999. – P. 269 – 273.

506. The Rocky Mountain spotted fever group of rickettsias / D. B. Lackman [et al.] // Hlth. Labor. Sci. – 1965. – Vol. 2. – 135 p.

507. Tissot Dupont, H. Identification of the rickettsiae from ticks collected in the Central African Republic using the polymerase chain reaction / H. Tissot Dupont, J.-P. Cornet, D. Raoult // Am. J. Trop. Med. and Hyg. – 1994. – Vol. 50. – P. 373 – 380.

508. Uchida, T. Rickettsia japonica, the etiologic agent of Oriental spotted fever / T. Uchida // Microbiol. and Immunol. – 1993. – Vol. 37. – P. 91 – 102.

509. Uchiyama, T. Species-specific monoclonal antibodies to Rickettsia japonica, a newly identified spotted fever group rickettsia / T. Uchiyama, T. Uchida, D. H. Walker // J. Clin. Microbiol. – 1990. – Vol. 28. – № 6. P. 1177 – 1180.

510. Urvölgyi, I. Rickettsia slovaca: a new member of spotted fever group rickettsiae / I. Urvölgyi, R. Brezina // Rickettsiae and Rickettsial diseases: Proc. 2-nd Intern. Symp. / ed. J. Kazar, R. A. Ormsbee, I. V. Tarasevich. – Bratislava, 1978. – P. 299 – 306.

511.Use of serum in identification and serologic classifications of Rickettsia acari and Rickettsia australis / E. G. Pickens [et al.] // J. Immunol. – 1965. – Vol. 94. – P. 883 – 889.

512. Walker, D. H. Rickettsial infections / D. H. Walker, F. R. Bredford // Clinical dermatology / J. Demis (ed.). – Philadelphia, Pa: J. B. Lippincott Co. – 1989. – P. 1 – 17.

513. Walker, D. H. Biology of rickettsial diseases / D. H. Walker. – Florida; Boca Raton: CRC Press, 1988. – 50 p.

514. Walker, D. H. Rickettsioses of the spotted fever group around the word / D. H. Walker // J. Dermatology. – 1989. – Vol. 16. – P. 169 – 177.

515. Wang, J. G. Identification of spotted fever group rickettsiae from human and tick sources in the People's Republic of China / J. G. Wang, D. H. Walker, // J. Inf. Dis. – 1987. – Vol. 57. – № 4. – P. 665 – 669.

516. Weiss, E. Order I Rickettsiales, Gieszczkiewicz 1939 / E. Weiss, J. W. Moulder // Bergey's manual of systematic bacteriology. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1984. – P. 687 – 703.

517. Weiss, E. Separation of viable Rickettsia typhi from yolk sac and L cell host components by renografin density gradient centrifugation / E. Weiss, J. C. Coolbaugh, J. C. Williams // Appl. Microbiol. – 1973. – Vol. 30. – P. 456 – 463.

518. Weiss, E. The family rickettsiaceae: human pathogens / E. Weiss // The Procariotes. A handbook on Habitats, Isolation and Identification of Bacteria. – Berlin; New York, 1981. – Vol. 2. – P. 2137 – 2160.

519. Woese, C. R. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukaria / C. R Woese, O. Kandler, M. Wheelis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – 87. – P. 4576 – 4579.

520. Wolbach, S. B. Studies on Rocky Mountain spotted fever / S. B. Wolbach // J. Med. Res. – 1919. – Vol. 41. – P. 1.

521. Wu, Y. M. Western-blot analysis of Rickettsia heilongjiangii / Y. M. Wu, S. R. Yu, D. Lou // J. Prev. Med. P. L. A. – 1994. – № 12. – P. 28 – 30.

522. Xu, W. Taxonomic relationships among spotted fever group rickettsiae as revealed by antigenic analysis with monoclonal antibodies / W. Xu, D. Raoult // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 887 – 896.

523. Yano, Y., Ultrastructure of spotted fever rickettsia-like microorganisms observed in tissuesof Dermacentor taiwanensis (Acari: Ixodidae) / Y. Yano, N. Takada, H. Fujita // J. Med. Entomol. – 1993. – Vol. 30. – P. 579 – 585.

Приложение

Таблица П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1936	1937	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944
Омская обл.: абс.					0	0		0	0
на 100 тыс. населения									
Новосибирская обл.: абс.					0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения					0	0	0	0	0
Кемеровская обл.: абс.					0	0	0	0	93
на 100 тыс. населения									4,6
Алтайский край: абс.					0	0		114	217
на 100 тыс. населения								5	10
Курганская обл.: абс.					0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Тюменская обл.: абс.					0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Томская обл.: абс.					0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Красноярский край: абс.	28	23	33	225	9	114	113	252	307
на 100 тыс. населения	1,4	1,1	1,6	11,2	0,45	5,9	5,6	12,6	15,3
Иркутская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Читинская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Бурятия: абс.									
на 100 тыс. населения									
Тува: абс.									
на 100 тыс. населения									
Приморский край: абс.									
на 100 тыс. населения									
Хабаровский край: абс.									
на 100 тыс. населения									
Амурская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Еврейская автоном. обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Российская Федерация: абс.	28	23	33	225	9	114	121	366	617
на 100 тыс. населения									

Приложение

Продолжение табл. П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953
Омская обл.: абс.					0	0		0	0
на 100 тыс. населения									
Новосибирская обл.: абс.	5	16	13	23	4	3	14	18	19
на 100 тыс. населения	0,3	1	0,7	10,8	0,3	0,2	1	1,3	1,4
Кемеровская обл.: абс.	260	216	182	162	77	70	210	163	155
на 100 тыс. населения	13	10,8	9,1	8,1	4	3,9	9,5	7	6,4
Алтайский край: абс.	198	230	210	165	270	246	269	279	322
на 100 тыс. населения	9		9,2	7,2	11,7	11	12,1	12,7	14,9
Курганская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Тюменская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	8	1
на 100 тыс. населения								0,8	0,1
Томская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Красноярский край: абс.	665	570	356	530	252	251	337	357	214
на 100 тыс. населения	33,2	28,5	17,8	26,5	13,2	13	11	16,3	9,4
Иркутская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Читинская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Бурятия: абс.									
на 100 тыс. населения									
Тува: абс.									
на 100 тыс. населения									
Приморский край: абс.					3	7	15	12	8
на 100 тыс. населения									
Хабаровский край: абс.									
на 100 тыс. населения									
Амурская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Еврейская автон. обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Российская Федерация: абс.	1128	1032	761	880	606	577	845	837	713
на 100 тыс. населения									

Приложение

Продолжение табл. П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
Омская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0		0	0
на 100 тыс. населения									
Новосибирская обл.: абс.	7	4	2	4	0	7	4	2	4
на 100 тыс. населения	0,5	0,2	0,1	0,3	0	0,3	0,1	0,1	0,2
Кемеровская обл.: абс.	125	110	64	47	90	50	61	35	45
на 100 тыс. населения	5	4,4	2,5	2,7	3,3	1,6	2,1	1,1	1,5
Алтайский край: абс.	443	274	96	95	138	65	90	59	98
на 100 тыс. населения	19,1	10,6	3,6	3,5	5,1	2,3	3,2	2	3,4
Курганская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Тюменская обл.: абс.	4	7	8	4	0	0	0	1	0
на 100 тыс. населения	0,4	0,7	0,8	0,4					
Томская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Красноярский край: абс.	434	602	388	351	357	326	442	382	414
на 100 тыс. населения	18,6	25,4	15,7	13,4	14	12	16,6	14,2	14,4
Иркутская обл.: абс.					27	25	42	33	25
на 100 тыс. населения					1,4	1,6	1,8	2,7	1,5
Читинская обл.: абс.							1	11	4
на 100 тыс. населения									
Бурятия: абс.					4	1	1	3	0
на 100 тыс. населения									
Тува: абс.								4	4
на 100 тыс. населения								2	2
Приморский край: абс.	30	16	23	14	15	8	21	19	31
на 100 тыс. населения									
Хабаровский край: абс.									16
на 100 тыс. населения									
Амурская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Еврейская автон. обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Российская Федерация: абс.	1043	1013	581	515	631	482	662	549	641
на 100 тыс. населения									

Приложение

Продолжение табл. П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971
Омская обл.: абс.					0	0		0	0
на 100 тыс. населения									
Новосибирская обл.: абс.	4	1	3	3	3	1	2	0	1
на 100 тыс. населения	0,2	0,04	0,1	0,1	0,1	0,04	0,08		
Кемеровская обл.: абс.	60	17	6	16	16	7	3	13	12
на 100 тыс. населения	2,5	0,5	0,5	0,2	0,6				
Алтайский край: абс.	118	112	98	107	304	105	69	48	62
на 100 тыс. населения	4,2		3,5	3,8	11,1	3,8	3,6		
Курганская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Тюменская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Томская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Красноярский край: абс.	336	411	507	317	508	247	169	101	114
на 100 тыс. населения	11,9	14,4	17,4	11,8	17	8,2	5,6		
Иркутская обл.: абс.	33	77	79	57					
на 100 тыс. населения	1,5								
Читинская обл.: абс.	0	7						2	0
на 100 тыс. населения								0,17	
Бурятия: абс.	0	3							
на 100 тыс. населения									
Тува: абс.	2	1	0	0	2	2	0		
на 100 тыс. населения	1	0,5			1	1			
Приморский край: абс.	25	19	7	7					
на 100 тыс. населения									
Хабаровский край: абс.	27	22	17	45	35	22	63	14	17
на 100 тыс. населения									
Амурская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Еврейская автон. обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Российская Федерация: абс.	605	670	717						
на 100 тыс. населения									

Приложение

Продолжение табл. П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980
Омская обл.: абс.					0	0		0	0
на 100 тыс. населения									
Новосибирская обл.: абс.	4	0	1	0	0	2	1	0	0
на 100 тыс. населения									
Кемеровская обл.: абс.	12	7	5	3	9	5	5	3	2
на 100 тыс. населения									
Алтайский край: абс.	117	43	83	87	135	88	119	141	160
на 100 тыс. населения									
Курганская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Тюменская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	4	7
на 100 тыс. населения									
Томская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Красноярский край: абс.	88	56	135	118	256	159	197	138	179
на 100 тыс. населения									5,5
Иркутская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Читинская обл.: абс.	2	2	7	2	19	6	7	2	28
на 100 тыс. населения	0,17	0,17	0,6	0,16	1,5	0,5	0,6	0,16	2,2
Бурятия: абс.									
на 100 тыс. населения									
Тува: абс.									
на 100 тыс. населения									
Приморский край: абс.								13	4
на 100 тыс. населения								0,65	02
Хабаровский край: абс.									
на 100 тыс. населения									
Амурская обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Еврейская автон. обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Российская Федерация: абс.								356	466
на 100 тыс. населения								0,2	0,3

Приложение

Продолжение табл. П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Омская обл.: абс.					0	0		0	0
на 100 тыс. населения									
Новосибирская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	1	9	3
на 100 тыс. населения									
Кемеровская обл.: абс.	6	3	3	11	6	3	10	1	5
на 100 тыс. населения									
Алтайский край: абс.	204	280	353	383	398	362	490	581	569
на 100 тыс. населения								20,7	
Курганская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Тюменская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	4
на 100 тыс. населения									
Томская обл.: абс.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения									
Красноярский край: абс.	299	329	325	340	256	186		168	
на 100 тыс. населения	9,1	9,9	9,6	9,6	7,5				
Иркутская обл.: абс.					11	13		18	
на 100 тыс. населения									
Читинская обл.: абс.	44	63	25	12	12	20		9	21
на 100 тыс. населения	3,5	4,9	1,9	0,93					
Бурятия: абс.					2	2			
на 100 тыс. населения									
Тува: абс.					6	6		12	
на 100 тыс. населения									
Приморский край: абс.	11	17	20						
на 100 тыс. населения	0,6	0,9	1					60	
Хабаровский край: абс.					79	76		114	159
на 100 тыс. населения									
Амурская обл.: абс.					7	13		8	20
на 100 тыс. населения									
Еврейская автон. обл.: абс.									
на 100 тыс. населения									
Российская Федерация: абс.	646	762	839	886	821	723	890	1009	1107
на 100 тыс. населения	0,4	0,5	0,59	0,6	0,5	0,4	0,6	0,7	0,7

Приложение

Окончание табл. П1

Показатели заболеваемости клещевым риккетсиозом в Российской Федерации с 1936 по 1994 гг.

Территория	1990	1991	1992	1993	1994
Омская обл.: абс.					
на 100 тыс. населения					
Новосибирская обл.: абс.	16	9	17	5	8
на 100 тыс. населения					
Кемеровская обл.: абс.	5	5	8	12	8
на 100 тыс. населения					
Алтайский край: абс.	805	755	1119	710	1154
на 100 тыс. населения					
Курганская обл.: абс.	0	2	0	0	0
на 100 тыс. населения					
Тюменская обл.: абс.	7	19	3	5	0
на 100 тыс. населения					
Томская обл.: абс.	0	0	0	0	0
на 100 тыс. населения					
Красноярский край: абс.	323	399	425	344	495
на 100 тыс. населения					
Иркутская обл.: абс.	12	6	9	9	0
на 100 тыс. населения					
Читинская обл.: абс.	10	31	21	13	0
на 100 тыс. населения					
Бурятия: абс.	1	0	2	2	6
на 100 тыс. населения					
Тува: абс.	7	4	13	28	25
на 100 тыс. населения					
Приморский край: абс.					
на 100 тыс. населения	6	0	57	170	142
Хабаровский край: абс.	201	80	120	180	208
на 100 тыс. населения					
Амурская обл.: абс.	9	16	20	62	102
на 100 тыс. населения					
Еврейская автон. обл.: абс.			35	51	63
на 100 тыс. населения					
Российская Федерация: абс.	1404	1425	1840	1591	2224
на 100 тыс. населения	0,9	0,96	1,2		

CONTENT

Abbreviations 6
Preface 9
MEMORY OF SCIENTISTS – PIONEERS OF THE STUDY RICKETTSIOSES 11
Mark V. Los' 11
Nina V. Voschakina 12
Matthew V. Shaiman 14
INTRODUCTION 19
FORMATION AND DEVELOPMENT OF TEACHING ABOUT RICKETTSIAE AND RICKETTSIOSES 21
ECOLOGY AND CLASSIFICATION OF RICKETTSIAE 30
Family Rickettsiaceae 30
Taxonomy of Rickettsiales 35
SHORT CHARACTERISTIKS OF THE GENUS RICKETTSIA (DA ROCHA-LIMA, 1916) 45
Morphological and tinctorial properties 45
Resistance to environmental factors 46
Antigenic structure of the rickettsiae 46
Cultural and physiological characteristics 48
Microecology of pathogens, the host and environment 50
Genetic characteristics 56
Pathogenicity factors 57
Clinical manifestations due to the features of the infectious process 58
Major nosological forms and features of clinical and epidemiologic manifestations of rickettsioses 60
Immunity in rickettsioses 64
Ecological and epidemiological characteristics 64
Microbiological diagnostics of rickettsioses 67
Serological diagnostics 73
Molecular biological methods for the study and identification of Rickettsiae 75
Susceptibility to antibiotics 76
Treatment and prophylaxis 77
Apathogenic rickettsiae and concept endocytobiosis of prokaryotes 78
Distribution of SFG Rickettsiae 82
Experimental methods for the study of rickettsiae in the vectors 90
TICK-BORNE RICKETTSIOSIS IN SIBERIA AND THE FAR EASTERN OF RUSSIA 100
Characterization of biological and genetic properties of Rickettsia sibirica 100
The morbidity 113
Typing of natural foci 124
Evolutionary aspects of the relationship of ticks and SFG rickettsiae 136
Epidemic activity of natural foci of tick-borne rickettsiosis in areas of different degrees of economic development 140

The combination of natural foci of tick-borne infections 157
New approaches to the classification of the diseases caused by SFG rickettsiae 159
CLINICAL CHARACTERISTICS OF TICK-BORNE RICKETTSIOSIS 164
Clinic of the tick-borne rickettsiosis 164
Age features of the clinic of tick-borne rickettsiosis 171
Comparative characteristics of tick-borne rickettsiosis in seropositive and seronegative patients 174
Ehrlichiosis and anaplasmosis in the foci of tick-borne rickettsiosis in Altai regions 180
Diagnosis and differential diagnosis 186
Treatment 187
MAIN DIRECTIONS AND METHODS OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF RICKETTSIOSES 189
Improvement of methods for detection, identification and reproduction of rickettsiae and their use for monitoring of natural foci 192
The comparison of methods for monitoring the SFG rickettsiae in the foci of tick-borne rickettsiosis 197
Increased sensitivity of the methods for isolation of Rickettsiae 199
Microanalysis techniques for identification of strains of SFG rickettsiae .. 203
The method of mapping the system of epidemiological surveillance 204
The methodic of nosogeographic modeling by using GIS-technique 211
Geoinformatic-mapping assessment of the Altai region at risk for tick-borne rickettsiosis 214
CONCLUSION 227
Referens 236
Application 277

СОДЕРЖАНИЕ

Список основных сокращений 5
Abbreviations 6
Предисловие 7
Preface 9
ПАМЯТИ УЧЕНЫХ – ПИОНЕРОВ ИЗУЧЕНИЯ РИККЕТСИОЗОВ 11
Марк Владимирович Лось 11
Нина Васильевна Вощакина 12
Матвей Семенович Шайман 14
ВВЕДЕНИЕ 17
INTRODUCTION 19
СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О РИККЕТСИЯХ И РИККЕТСИОЗАХ 21
ЭКОЛОГИЯ И ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ РИККЕТСИЙ 30
Семейство Rickettsiaceae 30
Таксономия Rickettsiales 35
КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОДА RICKETTSIA (DA ROCHA-LIMA, 1916) 45
Морфологические и тинкториальные свойства 45
Устойчивость к факторам внешней среды 46
Антигенное строение риккетсий 46
Культуральные и физиологические особенности 48
Микроэкология возбудителей, круг хозяев и среда естественного обитания 50
Генетическая характеристика 56
Факторы патогенности 57
Клинические проявления в связи с особенностями инфекционного процесса 58
Основные нозологические формы и особенности клинического и эпидемиологического проявления риккетсиозов 60
Иммунитет при риккетсиозах 64
Эколого-эпидемиологическая характеристика 64
Микробиологическая диагностика риккетсиозов 67
Серологическая диагностика 73
Молекулярно-биологические методы изучения и идентификации риккетсий 75
Определение чувствительности к антибактериальным препаратам 76
Лечение и профилактика 77
Апатогенные риккетсии и концепция эндоцитобиоза прокариотов 78
Краткие данные о распространении риккетсий группы КПЛ 82
Экспериментальные методы изучения риккетсий в переносчиках 90
КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ 100
Характеристика биологических и генетических свойств Rickettsia sibirica 100

Общая характеристика заболеваемости 113
Типизация природных очагов 124
Эволюционные аспекты взаимосвязи иксодовых клещей и риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки 136
Эпидемическая активность очагов клещевого риккетсиоза на территориях различного хозяйственного освоения 140
Сочетанность природных очагов клещевых инфекций 157
Новые подходы к классификации болезней, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки 159
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО РИККЕТСИОЗА .. 164
Течение клещевого риккетсиоза 164
Возрастные особенности клинического течения КР 171
Сравнительная характеристика КР у серопозитивных и серонегативных больных 174
Эрлихиозы и анаплазмозы в очагах клещевого риккетсиоза Алтайского края 180
Диагноз и дифференциальный диагноз 186
Лечение 187
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА РИККЕТСИОЗАМИ 189
Совершенствование методов индикации, идентификации и репродукции риккетсий и их использование для мониторинга очагов 192
Результаты сопоставления методов мониторинга риккетсий группы КПЛ и обоснование тактики их применения в очагах клещевого риккетсиоза 197
Повышение чувствительности методов выделения риккетсий 199
Методы микроанализа для индентификации штаммов риккетсий КПЛ 203
Метод картографирования в системе эпидемиологического надзора .. 204
Методика нозогеографического моделирования средствами ГИС 211
Геоинформационно-картографическая оценка территории Алтайского края по риску заражения возбудителем клещевого риккетсиоза 214
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 227
Библиографический список 236
Приложение 277
Contents 284

Научное издание

Рудаков, Николай Викторович
Шпынов, Станислав Николаевич
Самойленко, Ирина Евгеньевна
Ястребов, Владимир Константинович
Оберт, Анатолий Сергеевич
Курепина, Надежда Юрьевна

РИККЕТСИИ И РИККЕТСИОЗЫ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ В СИБИРИ

Редактор Л. Лиценбергер
Фото на обложке: В. Якименко

Компьютерная вёрстка Н. Бисева, Н. Кокин

Сдано в набор 30.09.2012. Подписано к печати 16.10.2012.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 17,2. Уч.-изд. л. 18,2. Тираж 300. Заказ 69.
Издательский центр «Омский научный вестник»
Тел.: 8-905-921-98-22. E-mail: evga-18@mail.ru

Отпечатано в типографии «Чайка»
644077, г. Омск, просп. Мира, 69 б,
648472@mail.ru