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

Н.В. Рудаков, С.А. Рудакова

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ СИБИРИ

Практическое руководство

ООО «Издательский центр “Омский научный вестник”»
Омск 2019

УДК 616.993
ББК 55.1
Р83

Рекомендуется к изданию ученым советом ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (протокол № 6 от 03.10. 2018 г.)

Рецензенты: д.м.н., профессор В.М. Червинец
д.м.н., профессор А.Н. Евстропов

Р83 **Рудаков, Н.В.**
Клещевые трансмиссивные инфекции Сибири: практическое руководство / Н.В. Рудаков, С.А. Рудакова ; Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора. — Омск : ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2019. — 146 с. ; ил. 12 л.

ISBN 978-5-91306-094-5

Методическое руководство посвящено преимущественно практическим аспектам борьбы с клещевыми трансмиссивными инфекциями с учетом накопленного опыта. Представленные материалы обоснованы являются результатом многолетних собственных исследований, выполненных авторами и сотрудниками Омского НИИ природно-очаговых инфекций, а также анализа современной отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме. Уделено внимание всестороннему описанию свойств клещевых патогенов человека и методов работы с ними, вопросам их лабораторной диагностики. Представлена характеристика клещевых трансмиссивных заболеваний, наиболее распространённых в Сибири, данные об их этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, лабораторной диагностике, методах изучения возбудителей и профилактике, гетерогенности биологических и генетических свойств циркулирующих штаммов клещевых патогенов человека.

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

УДК 616.993
ББК 55.1

ISBN 978-5-91306-094-5

© Н.В. Рудаков, С.А. Рудакова, 2019
© Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 4
Часть I. АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ 5
Клещевой энцефалит 7
Омская геморрагическая лихорадка 30
Часть II. СПИРОХЕТОЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ 41
Иксодовые клещевые боррелиозы 41
Часть III. РИККЕТСИОЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ 48
Клещевые риккетсиозы 48
Краткая характеристика основных риккетсиозов группы КПЛ в России 61
Анаплазмозы и эрлихиозы человека 81
Часть IV. Принципы организации лабораторной диагностики, профилактических и противоэпидемических мероприятий в сочетанных природных очагах 107
Заключение 134
Библиографический список 136

Предисловие

Клещевые трансмиссивные инфекции — обширная и разнообразная группа заболеваний человека и животных, вызываемых широким кругом микроорганизмов при контакте населения с клещами-переносчиками. За многие десятилетия изучения медицинских аспектов проблемы накоплен большой опыт в области эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения данной группы заболеваний.

В 2013 году вышла монография Э.И. Коренберга, В.Г. Помеловой, Н.С. Осина «Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами», в 2015 году — монография В.И. Злобина, Н.В. Рудакова, И.В. Малова «Клещевые трансмиссивные инфекции», посвященные преимущественно фундаментальным биологическим и медицинским аспектам проблемы. Вместе с тем остаются дискуссионными многие практические аспекты диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых иксодовыми клещами.

Подготовленное методическое руководство посвящено преимущественно практическим аспектам диагностики, лечения и профилактики этой группы инфекций с учетом современного опыта борьбы с ними.

Представленные материалы являются результатом многолетних собственных исследований, выполненных авторами и сотрудниками Омского НИИ природно-очаговых инфекций, а также анализа современной отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме.

Изложены современные данные по проблеме клещевых трансмиссивных инфекций. Уделено внимание всестороннему описанию свойств клещевых патогенов человека и методов лабораторной работы с ними, вопросам их диагностики. Подробно описаны клещевые трансмиссивные заболевания человека, наиболее распространенные в Сибири (клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, клещевые риккетсиозы, гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз). Представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, лабораторной диагностике, методах изучения возбудителей и профилактике КТИ, гетерогенности биологических и генетических свойств циркулирующих штаммов клещевых патогенов человека.

Издание будет полезно микробиологам, эпидемиологам, инфекционистам и другим специалистам здравоохранения и Роспотребнадзора, слушателям системы постдипломного образования, студентам медицинских вузов.

Часть I. АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Арбовирусы (от лат. *arthropoda* — членистоногие и англ. *borne* — передающийся, происходящий) — не таксономическое понятие. Это вирусы различных таксономических групп, передающиеся позвоночным (в том числе человеку) через кровососущих членистоногих (комаров, клещей, блох, вшей, клопов и др.). В настоящее время известно более 400 арбовирусов, относящихся преимущественно к семействам тогавирусов, флавивирусов, буньявирусов, рабдовирусов, реовирусов, аренавирусов [Львов Д.К., 2008].

Большинство арбовирусов — возбудители трансмиссивных, передающихся членистоногими, природно-очаговых зоонозов, распространенных в определенных ландшафтных зонах и эндемичных регионах. Они имеют специфических переносчиков, определяющих эколого-эпидемиологические особенности арбовирусных инфекций. Передача возбудителей у членистоногих осуществляется трансовариально и трансстадиально (по этапам метаморфоза) [Коренберг Э.И. и др., 2013]. Арбовирусы обладают способностью репродуцироваться при температуре тела теплокровных животных, а также в организме членистоногих, температура тела которых зависит от условий окружающей среды.

Арбовирусные инфекции проявляются клинически преимущественно в трех вариантах: лихорадки неясного генеза («денгеподобной»), поражения центральной нервной системы (энцефалита), геморрагической лихорадки [Рудаков Н.В. и др., 2015].

Семейство *Togaviridae* (тогавирусы). Свое название тогавирусы получили от лат. *toga* – плащ, что подчеркиваетналичие в структуре вириона липидной оболочки с встроенными в нее вирусными гликопротеидами. Это сферические оболочечные вирусы диаметром около 70 нм с икосаэдральным нуклеокапсидом, геном представлен позитивной линейной РНК (*рис. 1.1 на*

вкл. А). Собственно, к арбовирусам относят род *Alphavirus* (альфа-вирусы или ранее — арбовирусы антигенной группы А) с прототипным представителем — вирусом Синдбис. Альфа-вирусы имеют родоспецифический нуклеокапсидный белок и два гликопротеида (шипы) суперкапсидной оболочки E_1 — группоспецифический гемагглютинин и E_2 — видоспецифический белок, антитела к которому обладают вируснейтрализующими свойствами.

Род объединяет не менее 35 вирусов и включает 8 антигенных комплексов: группы венесуэльского (ВНЭЛ), восточного (ВЭЛ) и западного (ЗЭЛ) энцефалитов лошадей, леса Семлики и леса Барма, Трокара, Ндуму, Миддельбург. В состав рода входят возбудители ряда экзотических для России инфекций: лихорадок Чикунгунья, Росс-Ривер, Мукамбо и др. Альфавирусы экологически связаны с млекопитающими и птицами, передаются комарами в процессе кровососания. В России из вирусов этой группы выделены альфавирусы серокомплексов леса Семлики (вирус Гета) и ЗЭЛ (вирусы Синдбис, карельской лихорадки) [Злобин В.И. и др., 2015].

Семейство Flaviviridae (флавивирусы). Семейство включает три рода: *Flavivirus* (от лат. flavus — желтый, поскольку включает вирус желтой лихорадки), *Hepacivirus, Pestivirus.* Имеют ряд близких к тогавирусам свойств. Строение вирионов аналогично альфа-вирусам. Имеют капсидный белок; шипы суперкапсида состоят из двух белков, один из которых является гликопротеидом (E_1) и обладает гемагглютинирующей активностью. Гемагглютинирующие свойства флавивирусов лучше выявлять в отношении птичьих (обычно гусиных) эритроцитов.

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

По данным реакции торможения гемагглютинации (РТГА) флавивирусы можно разделить на группы, представители

которых (внутри групп) обладают перекрестной реактивностью по гемагглютинину. Отличительной особенностью флавивирусов является наличие неструктурного растворимого антигена, выявляемого в РСК [Львов Д.К., 2008]. Выделение антигенных групп подтверждается результатами филогенетического анализа (*рис. 1.2 на вкл. А*).

Основные группы флавивирусов (антигенный комплекс по РТГА).

1. Группа клещевого энцефалита (КЭ, ОГЛ, Лангат, Повассан и др.).
2. Группа японского энцефалита (ЯЭ, Западного Нила, Сент-Луис и др.).
3. Группа желтой лихорадки.
4. Группа лихорадки Денге.
5. Группа Рио-Браво.

Флавивирусы по экологическим предпочтениям разделяют (*рис. 1.3 на вкл. А*) на преимущественно *комариные* (вирусы желтой лихорадки, энцефалита Сент-Луис, японского энцефалита, лихорадки Денге) и преимущественно *клещевые* (вирусы КЭ, ОГЛ, Повассан, Киясанурской лесной болезни) [Рудаков Н.В., 2013].

Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит — широко распространенная в лесной зоне умеренного климатического пояса Евразии природно-очаговая, облигатно-трансмиссивная вирусная нейроинфекция, переносчиками которой являются иксодовые клещи преимущественно рода *Ixodes*.

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

Краткие исторические сведения. В начале 1930-х годов на российском Дальнем Востоке среди населения и военнослужащих стали регистрировать тяжелые заболевания с поражением

центральной нервной системы, развитием парезов, параличей и летальными исходами. В 1935 г. невропатолог А.Г. Панов предположил, что заболевание является японским энцефалитом, возбудитель которого передается через укусы комаров. В связи со сложившейся неблагополучной эпидемиологической обстановкой для изучения заболевания Наркомздравом СССР в 1937 году была направлена экспедиция во главе с Львом Александровичем Зильбером. Специалистами экспедиции выяснено, что заболевание вызывается ранее неизвестным вирусом, который был назван вирусом *весенне-летнего* клещевого энцефалита (позже — вирусом клещевого энцефалита). Л.А. Зильбером была высказана гипотеза о том, что переносчиками инфекции являются иксодовые клещи. В.Д. Соловьев совместно с Е.Н. Павловским доказали возможность трансовариальной и трансфазовой передачи вируса у клещей.

Этиология и систематика. Вирус клещевого энцефалита (*Tick-borne encephalitis virus*) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, группе *вирусов млекопитающих, переносимых клещами*.

Штаммы вируса КЭ разделяются на три основных подтипа (генотипа):

– дальневосточный или генотип 1 (основной переносчик — клещи *Ixodes persulcatus*);

– урало-сибирский или генотип 3 (основной переносчик — *I. persulcatus*);

– европейский или генотип 2 (основной переносчик — клещи *Ixodes ricinus*) [Злобин В.И. и др., 2015].

Каждый из генотипов вируса доминирует на определенной территории, где в то же время могут циркулировать штаммы, относящиеся к иным генотипам. В Российской Федерации отмечено доминирование генотипа 3. Встречаются и более редкие генотипы (штаммы «группы 886» в Восточной Сибири и Монголии и др.).

Антигенная структура и факторы патогенности. Гликопротеин Е является поверхностным белком суперкапсидной

оболочки, взаимодействующим с вирус-специфическим рецептором (адгезия и проникновение в клетку), определяет антигенные и патогенные свойства вируса, имеет в структуре групо-, типо- и подтипоспецифические антигенные детерминанты. Белок М (мембранный) также входит в состав суперкапсидной оболочки, капсидный белок С ассоциирован с молекулой РНК, образуя нуклеокапсид (*рис. 1.4*).

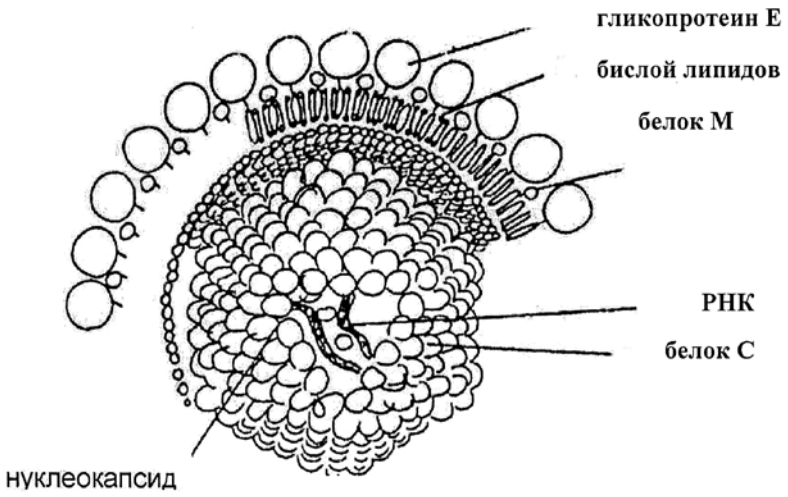


Рис. 1.4. Схема строения вириона флавивирусов (по Плетневу А.Г., 1990)

По антигенному родству в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) выделяют *вирусы комплекса клещевого энцефалита* (ККЭ), представители которого обладают перекрестной реактивностью по гемагглютинину. В ККЭ включены: вирусы Алма-Арасан, болезни леса Киасанур, Карши, КЭ, Омской геморрагической лихорадки (ОГЛ), Лангат, Повассан, Ройял-Фарм, геморрагической лихорадки Алхурма, шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО), Оленьих клещей. Дифференциация этих вирусов основана на наличии неструктурного растворимого антигена, выявляемого в реакции связывания комплемента (РСК), реакции нейтрализации (РН), а также на молекулярно-биологических методах (ПЦР-секвенировании).

Вирус КЭ обладает географической и популяционной гетерогенностью и изменчивостью по антигенным и биологическим признакам (вирулентности). Более легкое течение отмечается

в западной части нозоареала, где преобладают европейский генотип вируса и его основной переносчик — лесной европейский клещ *Ixodes ricinus.* Более тяжелое течение с высокой частотой очаговых поражений мозга и наибольшая летальность отмечены на Дальнем Востоке России, переносчик — таежный клещ *Ixodes persulcatus*. Отличия по нейроинвазивности, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вирулентности носят штаммовый характер и связаны с мутациями, ведущими к аминокислотным заменам. Несомненное значение имеют иммуногенетические особенности организма хозяина, наличие и уровень адаптивного иммунитета (вакцинация), полученная при присасывании переносчика доза (количество вирусных частиц) [Злобин В.И. и др., 2015].

Резервуар и источник инфекции. В природных очагах сохранение вируса КЭ обеспечивается его циркуляцией в условиях трехчленной паразитарной системы (при участии популяций теплокровных животных и кровососущих членистоногих).

Два вида иксодовых клещей рода *Ixodes* являются основными переносчиками и резервуарными хозяевами вируса КЭ: *Ixodes persulcatus* (таежный клещ) — в восточной (азиатской) части нозоареала, встречается также в европейской части, вплоть до северо-запада России и стран Балтии (*рис. 1.5 на вкл. А*); *I. ricinus* (европейский лесной клещ) — в северной, западной, центральной, южной и юго-восточной Европе на восток — до реки Волги (*рис. 1.6*). На стыках ареалов имеются территории, где обитают оба вида. Ряд других видов клещей также способны сохранять и передавать вирус КЭ, но они реже являются причиной заражения человека: *Ixodes pavlovskyi, Dermacentor reticulatus, D. nutalli, D. silvarum, Haemaphysalis concinna, H. japonica, Hyalomma plumbeum* [Злобин В.И. и др., 2015].

Зараженность переносчиков в очагах КЭ невысока и по данным классических вирусологических методов не превышает нескольких процентов. Существенно более высокие показатели получены по данным более чувствительных методов ИФА и

ОТ-ПЦР, однако эти методы выявляют не сам вирус, а его антигены (ИФА) или нуклеиновые кислоты (ОТ-ПЦР) соответственно. В целом инфицированность *I. ricinus* ниже, чем *I. persulcatus*, наблюдаются также различия в зависимости от местоположения очага и условий циркуляции вируса.



Рис. 1.6. Ареал распространения таежного клеща
(по Н.А. Филипповой, 1985)

Дополнительный резервуар — различные виды мелких и крупных млекопитающих, прокормители клещей. Число видов животных, на которых прокармливаются иксодовые клещи в природных очагах КЭ, значительно. Личиночные и нимфальные стадии клещей передают и воспринимают вирус при питании на мелких лесных зверьках, прежде всего, мышевидных, реже они нападают на более крупных животных. Половозрелые клещи (имаго) прокармливаются на средних и крупных диких животных: зайцах, косулях, оленях, а также сельскохозяйственных животных (крупный и мелкий рогатый скот). Птицы нижнего яруса также участвуют в прокормлении клещей и циркуляции вируса КЭ [Коренберг Э.И. и др., 2013].

Изменения природных очагов инфекции в значительной степени зависит от характера хозяйственной деятельности. Лесохозяйственное и рекреационное освоение, выпас сельскохозяйственных животных вблизи населенных пунктов, интенсивное развитие индивидуального жилищного и дачного строительства, возрастание количества беспривязных собак приводят к росту численности и видового разнообразия иксодовых клещей и их прокормителей, повышению лоймопотенциала очагов КЭ [Злобин В.И. и др., 2015].

Широта распространения природных очагов КЭ определяется экологическими связями вируса в условиях трехчленной паразитарной системы «вирус – клещи – позвоночные животные» с различными (основными и дополнительными) путями циркуляции. Клещи инфицируются при питании на животных с надпороговыми уровнями виремии. Показаны также опосредованная через организм хозяина горизонтальная передача вируса, трансовариальная и трансстадиальная передача у клещей, половой путь передачи от самцов к самкам иксодид при спаривании [Коренберг Е.И. и др., 2013].

Механизм передачи — трансмиссивный (присасывание клеща), реже алиментарный (молоко инфицированных вирусом коз).

Пути и факторы передачи. Заражение людей вирусом КЭ в природных очагах происходит трансмиссивно, в результате нападения содержащих вирус клещей (имаго, реже нимф). Эпителиальные клетки кишечника и слюнные железы клещей — основные места репродукции вируса. В ряде случаев даже своевременное удаление клеща не может предотвратить заболевание, так как вирусы в большом количестве сохраняются в «цементирующем» секрете слюны.

Заражение возможно также после раздавливания клещей в месте их присасывания или ползающих на коже. Возможно проникновение вируса через слизистую глаз, поврежденную кожу.

Для вируса КЭ возможен пищевой путь инфицирования. Фактором передачи является молоко (преимущественно коз, существенно реже — коров), полученное от инфицированных в результате присасывания иксодовых клещей животных при наличии у них вирусемии.

Проявления эпидемического процесса. Вирус КЭ широко распространен в Российской Федерации, в восточных, центральных и северных странах Европы, в северном Китае, Монголии. Клещевой энцефалит эндемичен для южной части нетропического лесного пояса Евразии — от северо-востока Франции до острова Хоккайдо в Японии. Ежегодно регистрируют около 10–12 тысяч клинических случаев КЭ, но эксперты ВОЗ считают эти цифры заниженными по сравнению с реальными. Наибольшая заболеваемость отмечается в Российской Федерации, а также в странах Балтии и Словении. Другими странами, на территории которых регистрируют случаи заболеваний КЭ, или которые относят к странам риска из-за инфицированности клещей вирусом, являются Албания, Австрия, Белоруссия, Болгария, Босния, Венгрия, Германия, Дания, Италия, Китай, Монголия, Норвегия, Польша, Республика Корея, Румыния, Сербия, Словакия, Словения, Турция, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция [Weekly Epidemiological Record WHO, 2011].

Многие территории РФ по комплексу природно-климатических условий являются благоприятными для существования природных очагов клещевого энцефалита. Большинство эндемичных территорий расположено в лесной зоне умеренного климатического пояса. Регистрация заболеваний населения КЭ в РФ осуществляется с 1939 г. Общее число зарегистрированных заболеваний КЭ в 1939–2017 гг. составило 241 064 случая. За последние 32 года (1985–2017 гг.) в России учтено 152 715 случаев заболеваний КЭ, что составляет 60,2 % от общего их числа за 78 лет регистрации.

В соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного

энцефалита» в редакции Изменения № 1, утвержденного постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.11.2015 № 78 разработаны критерии определения эндемичности территорий по клещевому энцефалиту (3).

Понятие эндемичности (пункт 2.3.3. СП) изложен в новой редакции: «Эндемичной по клещевому вирусному энцефалиту территорией является территория с наличием устойчиво функционирующих, эпидемических и эпизоотических очагов КВЭ». Для решения вопроса о признании территории эндемичной по КЭ оцениваются следующие критерии: наличие переносчиков КЭ, обнаружение вируса в переносчиках (хотя практически выявляют антиген в ИФА или РНК вируса в ОТ-ПЦР), показатели заболеваемости людей, в том числе показатель повторяемости заболеваемости, интенсивности контактов населения с клещами и иммунологической структуры местного населения к вирусу КЭ.

Территории риска. К настоящему времени к числу эндемичных по КЭ относят территории 48 из 85 субъектов РФ, в том числе территории всех 12 субъектов Сибирского федерального округа (СФО) и территории 5 из 9 субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО) [Письмо Роспотребнадзора РФ от 31.01.2018 г.]. В 2017 г. случаи КЭ зарегистрированы во всех федеральных округах (ФО), кроме Северо-Кавказского, на территории 65 субъектов: 13 — Центрального (ЦФО), 11 — Северо-Западного (СЗФО), 2 — Южного (ЮФО), 14 — Приволжского (ПФО), 6 — Уральского (УФО), 12 — СФО и 7 — ДФО. По сравнению с 2016 г. число субъектов с заболеваемостью КЭ выросло на 17. Несмотря на то, что три случая в ЮФО, а также по нескольку заболевших в ряде субъектов ЦФО, ПФО и ДФО можно рассматривать как спорадическую заболеваемость и/или завозные случаи, остается открытым вопрос о возможной обусловленности этих явлений расширением нозоареала КЭ [Никитин А.Я. и др., 2018].

В многолетней динамике заболеваемости КЭ в России выделяются два максимально выраженных периода подъема: 1952–1964 гг. и 1989–2007 гг. Второй подъем является наиболее затяжным и характеризуется самыми высокими показателями в 1996 г., когда было учтено 10 298 случаев КЭ (6,9 на 100 тыс. населения) и в 1999 г. — 9955 случаев (6,79 на 100 тыс. населения). В 2000–2017 гг. показатели варьировали в пределах 1,3–4,38 на 100 тыс. населения.

Территориальное распределение заболеваний КЭ в динамике в различные периоды отличается некоторой сменой долевого эпидемиологического значения отдельных географических регионов России. В территориальном аспекте в ряде регионов Сибири отмечаются значительно более высокие уровни заболеваемости КЭ, чем в европейской части и на Дальнем Востоке России [Ястребов В.К. и др., 2016].

Летальность от КЭ в целом по России в 1992–2017 гг. была стабильной: 1,2–1,8 %, смертность составляла 0,01–0,03 на 100 тыс. населения. Максимальная летальность наблюдалась в ДФО: 7,9 % — в 2016 г., 8,3 % — в 2017 г.

Время риска. Заболеваемость увеличивается в весенне-летне-осенний период, что совпадает с периодами повышения активности клещей: *I. persulcatus* имеет пик активности весной и в начале лета (обычно в мае – июне, первые случаи нападения на людей могут иметь место уже во второй-третьей декаде апреля), *I. ricinus* имеет два сезонных пика активности — весной и в конце лета — начале осени. При алиментарном пути инфицирования заболеваемость КЭ наиболее часто возникает в мае-июне, так как именно в это время в наибольшей мере проявляется вирусемия у животных. Заболевания, связанные с алиментарным путем заражения, чаще всего наблюдаются в виде мелких семейных вспышек и развиваются быстро друг за другом у большинства людей, употреблявших в пищу за 4–7 дней до заболевания молоко от одной и той же козы.

Группы риска. При трансмиссивном механизме наибольшему риску заражения подвержены лица, работающие в лесу

(лесники, лесозаготовители, егеря, пастухи), алиментарным путем инфицируются в основном дошкольники, школьники, домохозяйки.

В возрастной структуре больных преобладают взрослые, хотя случаи КЭ регистрируют во всех возрастных группах. Например, в 2017 г. в целом по РФ дети 0–3 года составили 0,6 % от всех заболевших КЭ; 3–7 лет — 3,7; 7–14 лет — 5,5; 15–17 лет — 2,2; 18–50 лет — 47,3; старше 50 лет — 40,5 % [Никитин А.Я. и др., 2018].

Особенностью современной эпидемиологии КЭ является преобладание городских жителей в суммарной структуре больных. В 1991–1999 гг. горожане составляли 64,1–74,7 %, показатели инцидентности КЭ сельских жителей несколько превышали таковые городских. В последние годы (2010–2019) эта тенденция сохранилась.

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

Факторы риска. Несоблюдение правил поведения и предупредительных требований при нахождении в природном очаге клещевого энцефалита, несоблюдение правил пользования защитной одеждой, нарушение режима термической обработки молока, полученного от домашних животных на территории природного очага в эпидемический сезон.

Сезон активности клещей оказывает решающее влияние на заболеваемость КЭ жителей эндемичных регионов. Заболеваемость КЭ носит циклический характер, который, с одной стороны, определяется меняющимся эпизоотическим потенциалом

очагов, а с другой — сочетанием социальных и сезонных факторов, ведущих к повышению или снижению риска заражения. Несомненно, на заболеваемость влияет уровень популяционного иммунитета, который повышается путем проведения массовой вакцинации населения.

Эпидемический потенциал (лоймопотенциал) очагов различен, подвержен изменениям и зависит от особенностей ландшафтов; свойств циркулирующих штаммов вируса; численности и вирусофорности переносчиков; погодных условий, влияющих на их активность; численности и видового спектра животных – прокормителей иксодовых клещей; колебаний иммунной прослойки среди них и т. д. Огромное влияние на эти процессы оказывает деятельность человека, антропогенная трансформация природной среды, что может приводить как к активизации очагов инфекции, так и к их затуханию [Злобин В.И. и др., 2015].

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

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

КЭ характеризуется диффузным воспалительным поражением головного и спинного мозга. Смерть чаще всего наступает

в остром периоде заболевания. Поражается преимущественно серое и в меньшей степени белое вещество. Наиболее интенсивные изменения отмечаются в ядрах продолговатого мозга и нервных клетках аммонова рога. На первый план выступают повреждения сосудов микроциркуляторного русла и двигательных нейронов. Наблюдаемые поражения неспецифичны и включают клеточное воспаление, гиперплазию, глиальпую пролиферацию и некроз нейронов.

Прогредиентные формы КЭ связывают с длительным сохранением вируса в клетках центральной нервной системы. В развитии персистирующей инфекции значительную роль отводят мутантным вариантам вируса.

Клиническая классификация КЭ. Основана на определении формы (инаппаратная, лихорадочная, менингеальная, менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая), тяжести течения (стертое, легкое, средней тяжести, тяжелое) и характера течения (острое, 2-волновое, хроническое — прогредиентное).

Субклинические, наиболее частые, формы инфекции сопровождаются кратковременной локализацией вируса в лимфатических узлах, клетках иммунной системы и вненервальной репродукцией без развития виремии. Отмечается формирование постинфекционного иммунитета (с выработкой вируснейтрализующих антител) без клинических проявлений инфекции.

Лихорадочная форма инфекции проявляется общеинфекционным синдромом без вовлечения в инфекционный процесс центральной и периферической нервной системы.

Формы с поражением мозговых оболочек и вещества спинного и головного мозга характеризуются формированием неврологических синдромов нейроинфекции. Развиваются противовирусный и иммунопатологический компоненты иммунного ответа, суммарное действие которых определяет глубину поражения нервной ткани, влияет на течение и исход инфекции.

Инкубационный период варьирует от 2-х до 35 и более суток. Чаще всего (до 90%) болезнь развивается между 2-м и 15-м днем после присасывания клеща [Иерусалимский А.П., 2001].

Диагностика. Диагностика базируется на клинических (предположительный случай), эпидемиологических (вероятный случай) и лабораторных (подтвержденный случай) данных [Рудаков Н.В. и др., 2016].

При эпидемиологическом анализе эндемичных регионах обращают внимание на факты посещения леса, парка, дачи в весенне-летний период, указание в анамнезе на контакт с клещами (присасывание), употребление некипяченого козьего или коровьего молока.

Дифференциальную диагностику проводят с тремя основными группами заболеваний: другими инфекциями, переносимыми иксодовыми клещами; инфекционными болезнями с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями; другими нейроинфекциями. В ряде случаев проводят дифференциацию с менингоэнцефалитами различной этиологии, полиомиелитом, абсцессами, опухолями, сосудистыми поражениями головного мозга, комами.

Подтвержденный случай. Подтвержденный случай клещевого энцефалита [Рудаков Н.В. и др., 2016] предполагает наличие хотя бы одного из следующего:

1) изоляция вируса из крови или спинномозговой жидкости;

2) обнаружение РНК вируса КЭ в ОТ-ПЦР;

3) выявление антител класса IgM к вирусу КЭ методом ИФА в сыворотке крови или спинномозговой жидкости;

4) четырехкратное или более увеличение титра антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита в динамике инфекционного процесса.

Лечение. Терапия КЭ состоит из специфического (этиотропного), патогенетического и симптоматического лечения.

Этиотропное лечение включает три группы препаратов: препараты антител к вирусу КЭ (иммуноглобулин человека

против клещевого энцефалита, *рис. 1.7 на вкл. А*); ферментный препарат — рибонуклеаза (РНК-аза); интерфероны (ИФН) и индукторы ИФН [Иерусалимский А.П., 2001].

Патогенетическая терапия направлена на дезинтоксикацию и дегидратацию. При тяжелом течении болезни проводят противошоковую терапию, назначают кортикостероиды, осуществляют борьбу с дыхательной недостаточностью. При судорожном синдроме применяют седативные средства (25 %-ный раствор сульфата магния, реланиум, натрия оксибутират, барбитураты и другие).

Выписка больных производится через 2–3 недели после нормализации температуры, при отсутствии неврологических расстройств. Реконвалесценты подлежат диспансеризации.

Прогноз. Осложнения. В реконвалесцентном периоде в 20–50 % случаев развивается астеническое состояние различной продолжительности — от нескольких недель до нескольких месяцев. Прогноз при менингеальной и лихорадочной форме благоприятный. Очаговые (менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая) — наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные формы, которые могут сопровождаться параличами, поражением стволовых отделов мозга с нарушениями дыхательной и сердечной деятельности. У 1–2 % людей, перенесших острые формы КЭ, а иногда и без них, возникает хроническое (прогредиентное) течение [Иерусалимский А.П., 2001] с прогрессирующим нарушением функций ЦНС. При очаговых формах больные в большинстве случаев инвалидизируются (*рис. 1.8 на вкл. А*). Летальность при КЭ связывают с развитием бульбарного и судорожно-коматозного синдромов.

Восприимчивость и иммунитет. К вирусу КЭ восприимчивы в определенной степени все неиммунные лица. На территории природных очагов значительная часть местных жителей имеют иммунитет, благодаря латентной иммунизации. Однако описаны случаи заболевания КЭ на фоне высокого уровня

антител, что может быть объяснено особыми вирулентными свойствами инфицирующего вируса [Левкович Е.Н. и др., 1963, 1967, Погодина В.В. и др. 1964; Злобин В.И. и др., 2003], высокими заражающими дозами вируса [Субботина Л.С. и др., 1986], а также повышенной восприимчивостью человека к вирусу [Иерусалимский А.П., 2001]. Выявлен ряд генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к заболеванию клещевым энцефалитом [Черницына Л.О., 1990; Kindberg E. et al., 2011; Barkhash A.V. et al., 2012, 2016; Юдин Н.С. и др., 2018].

Эпидемиологический надзор. Существенная роль в эпидемиологическом надзоре отводится мониторингу природных очагов. При этом имеют значение наблюдения на стационарных участках для определения таких параметров, как сроки и продолжительность периода активности клещей, т.к. они определяют время риска заражения и длительность эпидемического сезона КЭ.

Представление об истинной интенсивности эпидемического процесса в очагах КТИ складывается из сравнительной оценки следующих параметров: показателей заболеваемости, в том числе показателя повторяемости заболеваемости, интенсивности контактов населения с клещами и иммунологической структуры местного населения, анализа мест заражения по показателю территориальной очаговости [Рудаков Н.В., Ястребов В.К., 2014].

Перечисленные принципы мониторинга природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций вполне выполнимы для практических учреждений Роспотребнадзора при обеспеченности зоолого-энтомологических подразделений квалифицированными кадрами. В процессе мониторинга очагов КЭ следует учитывать существование сочетанных природных очагов различных патогенов, имеющих как общие ареалы, так и общих переносчиков, следствием чего является циркуляция нескольких возбудителей посредством одного вида переносчиков (вирус КЭ, боррелии, анаплазмы, риккетсии и др.).

На основании комплекса эколого-эпидемиологических параметров осуществляется эпидемиологическое районирование территорий по степени риска заражения КЭ. Комплексы профилактических мероприятий, их перечень и объем (в том числе вакцинопрофилактика) должны осуществляться дифференцированно (*табл. 1*), исходя из степени риска заражения КЭ [Ястребов В.К., Хазова Т.Г., 2012].

Таблица 1

Основные комплексы мероприятий по профилактике КЭ, адаптированные к эпидемиологическим зонам различной степени риска заражения населения

Мероприятия	*Эпидемиологические зоны по степени заражения*		
	Высокой и выше средней	*Средней*	*Низкой*
Массовая вакцинация населения в возрасте 4–50 лет*	+	дифференцировано	–
Вакцинация групп населения, систематически посещающих очаговые территории в период эпидемического сезона по профессиональным и бытовым причинам	+	+	+
Вакцинация лиц, систематически выезжающих в период эпидемического сезона на территории эпидемиологических зон более высокого риска.	+	+	+
Серопрофилактика среди не вакцинированного против КЭ населения с присасыванием клещей	+	+	+
Индивидуальная защита от нападения клещей	+	+	+
Противоклещевые обработки путей коммуникаций в таёжных ландшафтах, мест размещения летних оздоровительных учреждений и массового отдыха населения, участков массового заражения	+	–	–
Лесоустроительные и лесомелиоративные работы	+	+	–
Санитарная пропаганда мер профилактики среди населения	+	+	+

*Вновь прибывающим контингентам вакцинация проводится без ограничения предельного возраста.

Профилактические мероприятия. Выделяют неспецифическую профилактику (борьба с переносчиками, использование средств индивидуальной защиты), экстренную серопрофилактику (введение в случае присасывания клещей в очагах противоклещевого иммуноглобулина), специфическую вакцинопро-

филактику (использование инактивированной вакцины). Ни один из этих методов не может полностью обезопасить человека на эндемичной территории от заболевания КЭ, однако применение вакцины, а также иммуноглобулина в ранние сроки (первые сутки с момента присасывания клеща) существенно улучшают клинический прогноз.

Территориями с отсутствием риска заражения, т.е. не эндемичными, являются территории, на которых эпидемиологические и экологические параметры ниже критериев зоны низкого риска заражения, прежде всего, отсутствуют эпидемически значимые иксодовые клещи и не выявляются местные случаи заражения.

Вместе с тем необходимо иметь в виду, что территории, на которых обитают клещи, даже при низких показателях численности, рассматриваются как потенциально эндемичные, поскольку с течением времени в этих субъектах РФ или их отдельных районах могут выявляться заболевания. В результате ряд территорий, ранее относившихся к благополучным, признаны эндемичными.

Основные направления неспецифической профилактики клещевых инфекций включают противоочаговые мероприятия, особенно акарицидные обработки, меры индивидуальной противоклещевой защиты и проведение разъяснительной работы с целью гигиенического воспитания населения.

Основной мерой по подавлению активности природных очагов передаваемых клещами инфекций является снижение численности и уничтожение переносчиков в природных стациях и на сельскохозяйственных животных-прокормителях имаго клещей. Одним из способов достижения этого служит проведение санитарно-эпидемиологического преобразования окружающей среды. Такой подход включает в себя благоустройство территорий, в том числе санитарные рубки, удаление сухостоя, валежника и прошлогодней травы, прореживание кустарника, ликвидацию свалок бытового, строительного и лесного мусора.

Наиболее радикальным мероприятием является противоклещевая обработка территории акарицидами, которая проводится по эпидемиологическим показаниям в зонах высокого риска заражения населения. Мероприятия по борьбе с клещами проводят организации (юридические лица и индивидуальные предприниматели), занимающиеся дезинфекционной деятельностью, и соответствующие требованиям, предъявляемым к таким организациям.

В каждой из зон, отнесенных к той или иной степени риска заражения населения, рекомендуется определенный комплекс профилактических мероприятий, включающий акарицидные и дератизационные мероприятия. Наиболее полный комплекс мероприятий рекомендуется для территорий, отнесенных к эпидемиологической зоне высокого риска заражения. Если подходы к вакцинации населения могут различаться в зонах высокого, среднего и низкого риска заражения, то противоклещевые обработки территорий требуют практически однозначного подхода. В частности, противоклещевые обработки путей коммуникации в таежных ландшафтах, в местах размещения летних оздоровительных учреждений и массового отдыха населения, участков, характеризующихся наибольшей частотой заражений населения должны проводиться, но с определенной корректировкой, исходя из местных эколого-эпидемиологических особенностей.

Мероприятия по борьбе с клещами проводят в соответствии с общими требованиями к проведению дезинсекционных мероприятий в природных очагах заболеваний. Акарицидные средства относятся к дезинфекционным средствам. Применение этих средств осуществляется в соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами», а также утвержденными инструкциями по применению (включая нормы расхода, времени остаточного действия, меры безопасности) используемых средств и распыливающей аппа-

ратуры (автомаксы, мелкокапельные ранцевые и крупнокапельные многолитражные опрыскиватели, генераторы аэрозолей, опрыскиватели на механической тяге или автомобильных шасси, ультрамалообъемные опрыскиватели).

Для уничтожения иксодовых клещей в природных очагах применяют акарициды, разрешенные к применению с этой целью в установленном порядке (прошедших процедуру государственной регистрации и включенных в Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию): «Акаритокс», «Акарифен», «Альфатрин», «Байтекс 40 % с.п.», «Бриз 25 % э.к.», «Медилис-ципер», «Самаровка – инсектицид», «Сипаз супер», «Таран 10 % в.к.э.», «Циперметрин», «Цифокс» и др.

Акарицидные средства на основе пиретроидов и фосфорорганических веществ, которые в настоящее время рекомендованы для проведения акарицидных обработок очаговых территорий, сохраняются на значимом для борьбы с клещами уровне около одного месяца, т. е. обладают коротким остаточным действием. Применение этих средств позволяет истребить активную часть популяции переносчика, но требует ежегодной обработки территории, а ряде случаев — нескольких обработок в течение одного сезона (при наличии клещей на обработанной территории).

При определении сроков проведения акарицидных работ и их кратности следует учитывать сезонную активность иксодовых клещей тех видов, которые доминируют на данной территории, длительность остаточного действия акарицидов, эпизоотические и эпидемические показания. Обработку природных биотопов акарицидами короткого остаточного действия проводят за 3–5 дней до наступления эпидемического сезона или заезда людей на опасную территорию.

После проведения акарицидных обработок регулярно в течение всего периода активности клещей проводят контроль эффективности работ (в т. ч. на расстоянии не менее 50 м за территорией оздоровительных организаций и баз отдыха).

Обследования начинают на третьи сутки после обработки и проводят ежедекадно. Эффективность должна быть не ниже 95 %.

С целью снижения численности клещей проводят их уничтожение на сельскохозяйственных животных препаратами, регламентированными к применению ветеринарной службой. Обработка крупного рогатого скота проводится ветеринарной службой, в соответствии с инструкциями к препаратам.

Дератизационные мероприятия направлены на уменьшение численности прокормителей клещей (диких грызунов) и с целью предотвращения заноса переносчика на обработанные участки. Дератизация в природных биотопах проводится по эпидемиологическим показаниям в крайне редких случаях на локальных предварительно расчищенных участках в местах высокой численности зверьков. Для их уничтожения применяют как механические (капканы, давилки, ловчие канавки, цилиндры и т. д.), так и химические способы. Рекомендованы приманки, включающие в качестве действующих веществ: альфанафтилтиомочевину, дифенацин, этилфенацин, трифенацин,

Индивидуальная (личная) защита населения от нападения иксодовых клещей обеспечивается посредством обработки акарицидами верхней одежды. Различают две группы этих препаратов. К инсектоакарицидным (акарицидным) средствам относятся: «Претикс», брусок; в беспропеллентной упаковке — «Антиклещ-веста», «Гардекс Экстрим», «Спрей от клещей», «Таран-антиклещ», «Торнадо-антиклещ» и др.; в аэрозольной упаковке – «Аэрозоль от клещей «ДЭТА», «Бриз-Антиклещ», «ГардексЭкстрим. Аэрозоль от клещей без спирта», «Пикник Супер-антиклещ», «Рефтамид Таежный» и др.

Акарицидно (инсектоакарицидно) — репеллентные средства представлены следующими препаратами: в беспропеллентной упаковке — «Капкан-антиклещ», «Клещ-капут спрей», «Медифокс-антиклещ», «Фумитокс-антиклещ», «Торнадо спрей от клещей и комаров» и др.; в аэрозольной упаковке

«Аэрозоль от клещей и комаров», «Клещ-капут аэрозоль», «Москитол. Специальная защита от клещей» и др.

При применении средств, относящихся к ускоренным группам, клещи (через 3–5 мин) после контакта становятся неспособными к присасыванию и отпадают от одежды.

Наряду с перечисленными акарицидными средствами возможно использование репеллентных средств, которые не убивают, но отпугивают клещей: в беспропеллентной аэрозольной упаковке — «Абсолют 50», «Антиклещ спрей репеллент»», «Бибан», «Москитол спрей. Профессиональная защита», «Тайгон», «ДЭТА – аэрозоль от мошек и клещей» и др.

Применение специальных химических средств, для обработки одежды, существенно снижает риск заражения людей возбудителями инфекционных болезней, передаваемых иксодовыми клещами. Репеллентные средства обеспечивают менее надежную защиту людей от нападения клещей, чем акарицидные. После работы одежду снимают, осматривают на наличие клещей и хранят в нежилом помещении. Для своевременного обнаружения напавших клещей следует обязательно проводить само- и взаимоосмотры. Их проводят по возможности часто (через каждые 15–30 минут) при нахождении на заклещевленной местности. При этом обращают внимание на открытые части тела (особенно заднюю поверхность шеи), а также на лицевую сторону одежды. Полные осмотры с обязательным раздеванием рекомендуется проводить не менее двух раз за рабочее время (во время обеденного перерыва и по окончании работы).

Имеются данные о различном характере действия акарицидов из разных классов на самок *I. persulcatus*. После контакта с хлор- и фосфорорганическими соединениями отравление клещей наступает медленно: состояние «нокдауна» выявляется только через несколько часов. При этом клещи проползали по тканям, пропитанным этими соединениями, и присасывались в 2–3 раза быстрее, чем самки, не имевшие контакта. Пиретроиды,

содержащие феноксибензоловый спирт с цианруппой в «альфа» положении (дельтаметрил, альфациперметрин, циперметрин и др.) резко уменьшают их способность передвижения по ткани, приводят к невозможности их присасывания к животному и быстрой гибели.

Увеличение скорости присасывания к животным клещей, проконтактировавшим с акарицидами, не содержащим цианруппу (перметрин, неопинамин и др.), способствует нежелательному возрастанию риска присасывания клеща и риска заболевания человека. Следовательно, акарицидные аэрозоли для обработки одежды, не должны содержать только перметрин.

Разработаны специальные комплекты одежды, защищающие людей от нападения клещей и насекомых «Одежда для защиты от клещей, кровососущих насекомых и общих производственных загрязнений (ТУ 8570-011-56615498-2008). Защитный эффект таких костюмов достигается на основе физических (специальная ткань и крой) и химических (обработка определенных элементов костюма акарицидами и репеллентами) факторов. Группы населения, связанные с профессиональной деятельностью на территории природного очага, обеспечиваются специальными костюмами для индивидуальной защиты от клещей. Эти контингенты обучаются правилам самоосмотров и взаимоосмотров на наличие присосавшихся клещей. При обнаружении клеща его следует удалить.

В комплексе профилактических мероприятий важная роль отводится мерам по борьбе с клещами на участках территорий природного очага инфекции (расчистка и благоустройство участков леса; освобождение от завалов, удаление сухостоя, валежника, низкорослого кустарника, скашивание травы; применение инсектицидов; дератизационные мероприятия, направленные на снижение численности прокормителей клещей-переносчиков).

Для профилактики клещевого энцефалита к использованию в России разрешены следующие вакцины: «Вакцина

клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая» (производство РФ), «Энцевир» (производство РФ), «ФСМЭ-Иммун Инжект/Джуниор» (производство Австрия), «Энцепур Взрослый» и «Энцепур детский» (производство Германия). Все вакцины взаимозаменяемы (*рис. 1.9 на вкл. А*).

В соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» в редакции Изменения № 1, утвержденного постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.11.2015 № 78 (пункт 6.3.1) «…На административных территориях эндемичных (энзоотичных) по КВЭ должна быть проведена вакцинация против КВЭ с охватом не менее 95 % детского населения. Также вакцинацией против КВЭ должно быть охвачено не менее 95 % взрослого населения, проживающего на данной территории, по виду деятельности или роду занятий связанных с пребыванием в природных стациях, в том числе лица, занятые в:

– сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, по выемке заготовительные (лесозаготовительных), промысловых, геологических, изыскательских, экспедиционных, дератизационных, дезинсекционных работах;

– расчистке и благоустройству леса, перемещении грунта, зонах отдыха и оздоровления населения».

Дифференциация эндемичных территорий по риску инфицирования вирусом КЭ позволяет более четко спланировать контингенты и количество лиц, подлежащих вакцинации (ревакцинации) с учетом того, что массовая вакцинация проводится только в административных сельских районах, характеризующихся высоким риском и риском выше среднего, в районах со средним риском при оценке объемов и контингентов для вакцинации учитывается динамика эпидемической обстановки по годам и прогнозируемая заболеваемость (тренд).

Серопрофилактика среди не вакцинированного против КЭ населения с присасыванием клещей проводится на всех эндемичных территориях, однако ее объемы могут (и должны) существенно отличаться на территориях с различным риском инфицирования. В России применяются две тактики экстренной серопрофилактики:

– введение «Иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита» после экспресс-исследования переносчика при наличии положительного результата;

– введение специфического иммуноглобулина без исследования (на основании факта присасывания клеща).

Вторую тактику применяют преимущественно на территориях, не охваченных экспресс-исследованием снятых переносчиков. Она приводит к существенному перерасходу противоклещевого иммуноглобулина и увеличивает риск побочных реакций на его введение.

Вместе с тем, эпидемиологическая эффективность экстренной профилактики КЭ и ИКБ, основанной на результатах экспресс-исследования, составляет по данным иркутских исследователей 99,2 и 99,3 % соответственно [Козлова И.В. и др., 2007]. Следовательно, широкое внедрение указанной тактики на эндемичных территориях не только снижает расход иммуноглобулина (зараженность вирусом КЭ редко превышает 10 %), но и обеспечивает реальное снижение случаев заболеваний КТИ.

Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) — острое вирусное природно-очаговое заболевание, распространенное на юге Западной Сибири, с поражением сердечно-сосудистой, нервной, вегетативной систем, с геморрагическими явлениями, характеризующееся относительно доброкачественным течением в сравнении с другими геморрагическими лихорадками, двухволновой лихорадкой, интоксикацией, умеренным геморраги-

ческим синдромом и явлениями менингоэнцефалита. Вирус передается преимущественно при контакте с ондатрами или (редко) при присасывании иксодовых клещей [Чумаков М.П. и др., 1965а, б; Бусыгин Ф.Ф., 2014; Рудаков Н.В. и др., 2015].

Код по МКБ-10: А 98.1. Омская геморрагическая лихорадка.

Краткие исторические сведения. Новая болезнь впервые описана в Омской области в 1940–1945 гг. местными специалистами (ГА. Сиземова, Б.П. Первушин и др.). Вскоре природные очаги ее были обнаружены также в степных и лесостепных районах Новосибирской, Тюменской, Курганской и Оренбургской областей. Комплексными исследованиями экспедиций под руководством М.П. Чумакова и Р.А. Ахрем-Ахремовича (1947–1948) установлена вирусная этиология болезни, ее переносчик — клещи рода *Dermacentor*, предложены профилактические меры [Чумаков М.П., 1948; Ахрем-Ахремович Р.М., 1959; Чумаков М.П. и др., 1965а, б; Ястребов В.К. и др., 2015].

Этиология. Возбудитель — РНК-содержащий арбовирус, относится к семейству *Togaviridae*, роду *Flavivirus,* группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами. Возбудитель болезни – вирус омской геморрагической лихорадки (англ.: Omsk hemorrhagic fever virus — OHFV) был выделен в 1947 г. из крови больного путем заражения белых мышей.

Несмотря на отличную от вируса КЭ эпидемиологическую и клиническую характеристику и патогенез, вирус ОГЛ в силу общности биологических свойств и близких антигенных и генетических связей включен в состав вирусов комплекса КЭ. Имеются гипотезы происхождения вируса ОГЛ от вируса КЭ. По данным работ В.Б. Локтева и других исследователей, посвященным эволюции вирусов, переносимых клещами, показано, что вирус ОГЛ отделился от основного ствола этой группы флавивирусов значительно раньше, чем вирус КЭ [Локтев В.Б., 2011; Платонов А.Е. и др., 2014].

Существует два геновариантa вируса, имеющих различное территориальное распространение: геновариант 1 — на западе

нозоареала, геновариант 2 — в восточной части [Якименко В.В., 2011; Ястребов В.К., Якименко В.В., 2014].

Резервуар и источник инфекции. ОГЛ — природно-очаговая инфекция. Резервуаром возбудителя служат ондатры, а также другие околоводные виды диких млекопитающих (водяные полевки, полевки-экономки, узкочерепные полевки, бурозубки, *рис. 1.10 на вкл. А*). У зверьков отмечают как острую форму заболевания, так и латентную инфекцию. У ондатр ОГЛ вызывает тяжелый геморрагический энтерит, пневмонию и массовую гибель при эпизоотиях [Рудаков Н.В. и др., 2016].

Механизм, пути и факторы передачи. Заражение людей может происходить нетрансмиссивным путем — при прямом или опосредованном контакте с ондатрами (ондатровый тип) или при присасывании луговых клещей *Dermacentor reticulatus* (клещевой тип заражения). В последние десятилетия абсолютно преобладает ондатровый тип заражения [Якименко В.В., 2011].

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

Проявления эпидемического процесса. Природные очаги ОГЛ захватывают территорию южной и северной, богатой озерами, лесостепи Западной Сибири, южного Урала и, возможно, северного Казахстана. Характерные ландшафты очагов — берега водоемов, болот и примыкающие к ним березово-осиновые колки.

Для заболеваемости населения ранее была свойственна выраженная сезонность — первые случаи возникают в апреле, большая их часть приходится на май, а в июне они постепенно прекращаются. Вторая, меньшая по интенсивности волна, отме-

чается в августе-сентябре, что было связано с сезонной активностью клещей-переносчиков инфекции [Якименко В.В., 2011].

Однако такая сезонность в настоящее время встречается достаточно редко — современная заболеваемость связана, главным образом, с промыслом ондатры и заражением контактным путем в процессе охоты и обработки шкурок зверьков в октябре-январе [Бусыгин Ф.Ф., 2014]. Описаны случаи аэрогенного заражения, в частности, среди научных сотрудников, работавших с инфицированным материалом [Чумаков М.П. и др., 1965б].

Вирус выделяется в большом количестве во внешнюю среду с мочой и испражнениями больных животных, что приводит к загрязнению воды, пищевых продуктов и заражению людей алиментарным путем.

В 1945–1949 гг. заболеваемость ОГЛ составляла 1,5–5,0 на 100 тыс. населения. В дальнейшем уровень заболеваемости упал вплоть до единичных случаев в 1970-х годах. В конце 1980-го – 1990-х гг. произошла активизация эпизоотических проявлений ОГЛ в Омской, Новосибирской, Курганской, Тюменской областях, что повлекло за собой рост заболеваемости среди населения. Наиболее постоянной заболеваемостью в 1990-х гг. отличались такие районы Новосибирской области как Чановский, Венгеровский, Тарский, Усть-Тарский, где число случаев достигало нескольких десятков. Как правило, доминировал нетрансмиссивный путь инфицирования людей, при непосредственном контакте с ондатрами. В 2000-е гг. заболеваемость ОГЛ вновь снизилась [Якименко В.В., 2011].

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

Инкубационный период составляет 2–4 дня.

Диагностика. Лабораторная диагностика. Болезнь начинается остро, внезапно, с повышения температуры тела,

достигая в первые же сутки 39–40^0 С. Появляются выраженная слабость, разбитость, интенсивная головная боль, боли в мышцах. Больные заторможены, апатичны. Лихорадка держится на высоких цифрах 3–4 дня, в последующем литически снижается и нормализуется к 7–10-му дню болезни. В среднем лихорадка длится от 7 до 10 дней. На 2–3-й неделе болезни почти у 50 % больных наблюдаются повторные волны лихорадки (рецидивы) продолжительностью от 4 до 14 дней.

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

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

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

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

Вирус ОГЛ репродуцируется в нескольких видах клеточных культур тканей, но только в культурах клеток тканей эмбриона свиньи дает выраженный цитопатогенный аффект с разрушением монослоя клеток. Вирус ОГЛ идентифицируют в РСК, в опытах нейтрализации иммунными и гипериммунными гомологичными сыворотками, в реакциях подавления гемагглютинации и диффузионной преципитации в агаре.

Формы инфекции. Дифференциальная диагностика. В зависимости от выраженности интоксикации, степени поражения центральной нервной системы выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания.

Дифференциальная диагностика проводится с другими геморрагическими лихорадками, с клещевым энцефалитом, лептоспирозами [Рудаков Н.В. и др., 2016]. У больных отмечается лихорадка и геморрагический синдром (мелкоточечная сыпь, носовые, желудочно-кишечные и маточные кровотечения). Геморрагический синдром может выявляться с первых дней болезни, однако, в отличие от крымской геморрагической лихорадки при ОГЛ он отмечается непостоянно, реже наблюдается массивное кровотечение из желудочно-кишечного тракта и других органов. Примерно у 30 % случаев выявляется мелкоочаговая пневмония, часто обнаруживается гепатомегалия. У 80–90 % больных выявляются изменения со стороны почек в виде протеинурии. В период разгара болезни возможно развитие менингоэнцефалита (при тяжелых формах болезни). В отличие от других геморрагических лихорадок при ОГЛ часто наблюдаются атипичные пневмонии и менингеальный симптомокомплекс.

Лечение ОГЛ симптоматическое, с обязательным соблюдением больным строгого постельного режима. При кровотечении принимают меры для замещения потерянной крови. Рекомендуются гемостатические препараты, тонизирующие сосудистую стенку, по показаниям — противошоковые и сердечные. Кроме того, вводят соответствующие антибиотики при воспалительных осложнениях, которые могут развиваться вторично вследствие местных кровоизлияний. При развитии тромбогеморрагического синдрома используют внутривенное введение гепарина по 10 000–40 000 ЕД в сутки.

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

Осложнения. При развитии инфекционно-токсического шока, сосудистой недостаточности, менингоэнцефалита

тромбогеморрагического синдрома лечение дополняют преднизолоном 2–10 мг/кг веса в сутки в течении 3–7 дней.

Восприимчивость и иммунитет. У местных жителей в крови обнаруживают протективные антитела, поэтому чаще заболевают приезжие. После перенесенной болезни развивается стойкий иммунитет. Существует перекрестный иммунитет с вирусом клещевого энцефалита.

Профилактика. Комплекс профилактических мероприятий при ОГЛ включает специфические и неспецифические методы [Рудаков Н.В. и др., 2016]. Вакцинация против КЭ обеспечивает перекрестный протективный иммунитет против ОГЛ. После переболевания ОГЛ сохраняется стойкий послеинфекционный иммунитет не только к вирусу ОГЛ, но и к КЭ.

Профилактические мероприятия в очагах должны предусматривать в первую очередь истребление ондатр и других околоводных видов мелких зверьков на водоемах энзоотичных территорий. Учитывая возможность контактного, аэрогенного и алиментарного путей заражения, важно соблюдать правила гигиены и применять приемы техники безопасности во время нахождения на эндемичной территории — беречь от загрязнения питьевую воду и пищу, следить за чистотой рук, защищать органы дыхания и кожные покровы от возможного попадания вируса при обработке тушек ондатр. Неспецифическая профилактика состоит также в использовании методов защиты от присасывания клещей, являющихся общими при всех передаваемых иксодовыми клещами инфекциях: само- и взаимоосмотры, использование репеллентов и акарицидов, ношение специальной одежды при посещении природных очагов, правильный выбор мест стоянок.



Рис. 1.1. Строение вириона тогавируса

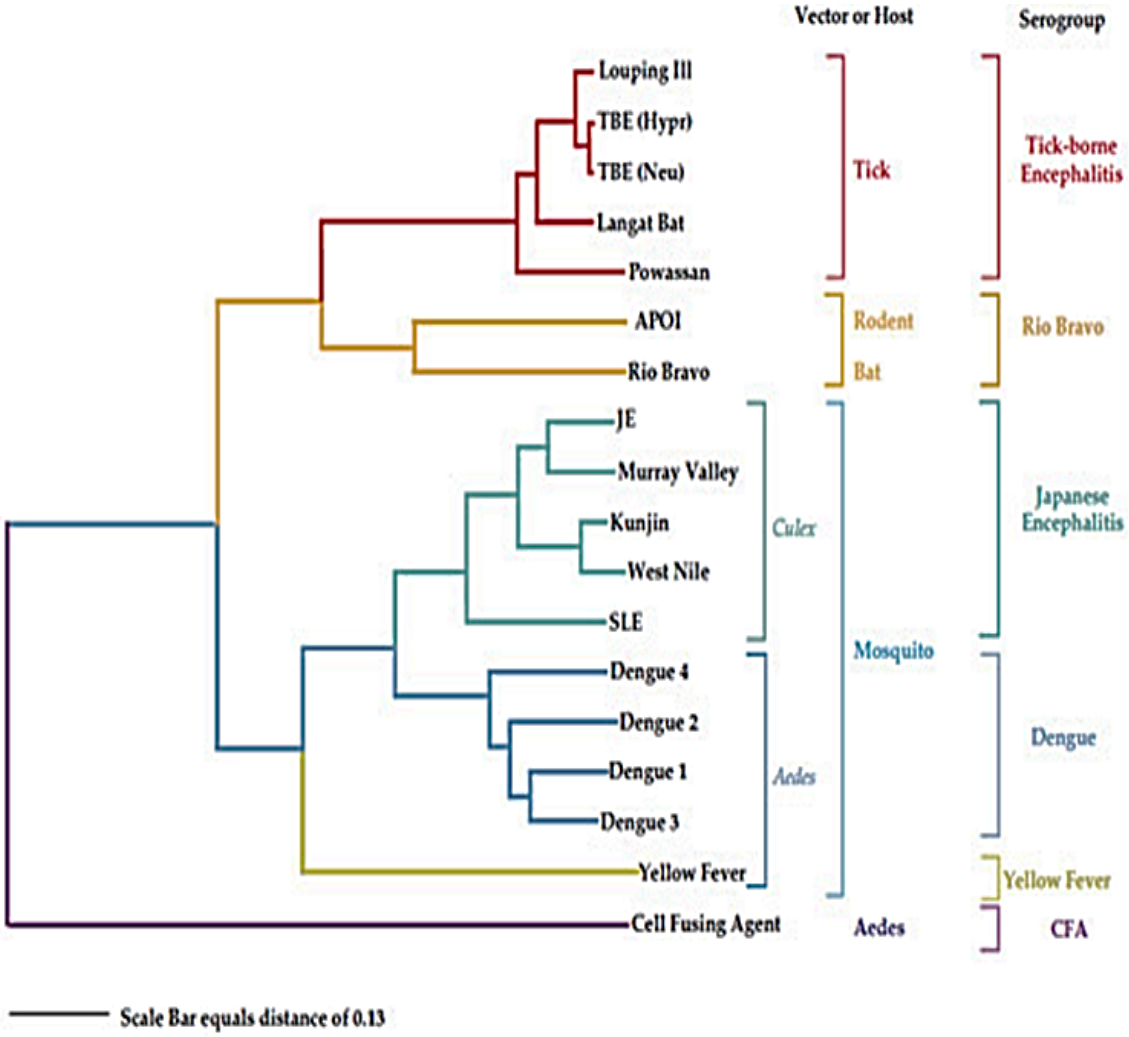


Рис. 1.2. Филогенетический анализ флавивирусов на основе NS3 полипротеинового региона neighbor-joining методом (Billoir F. et al., 2000)

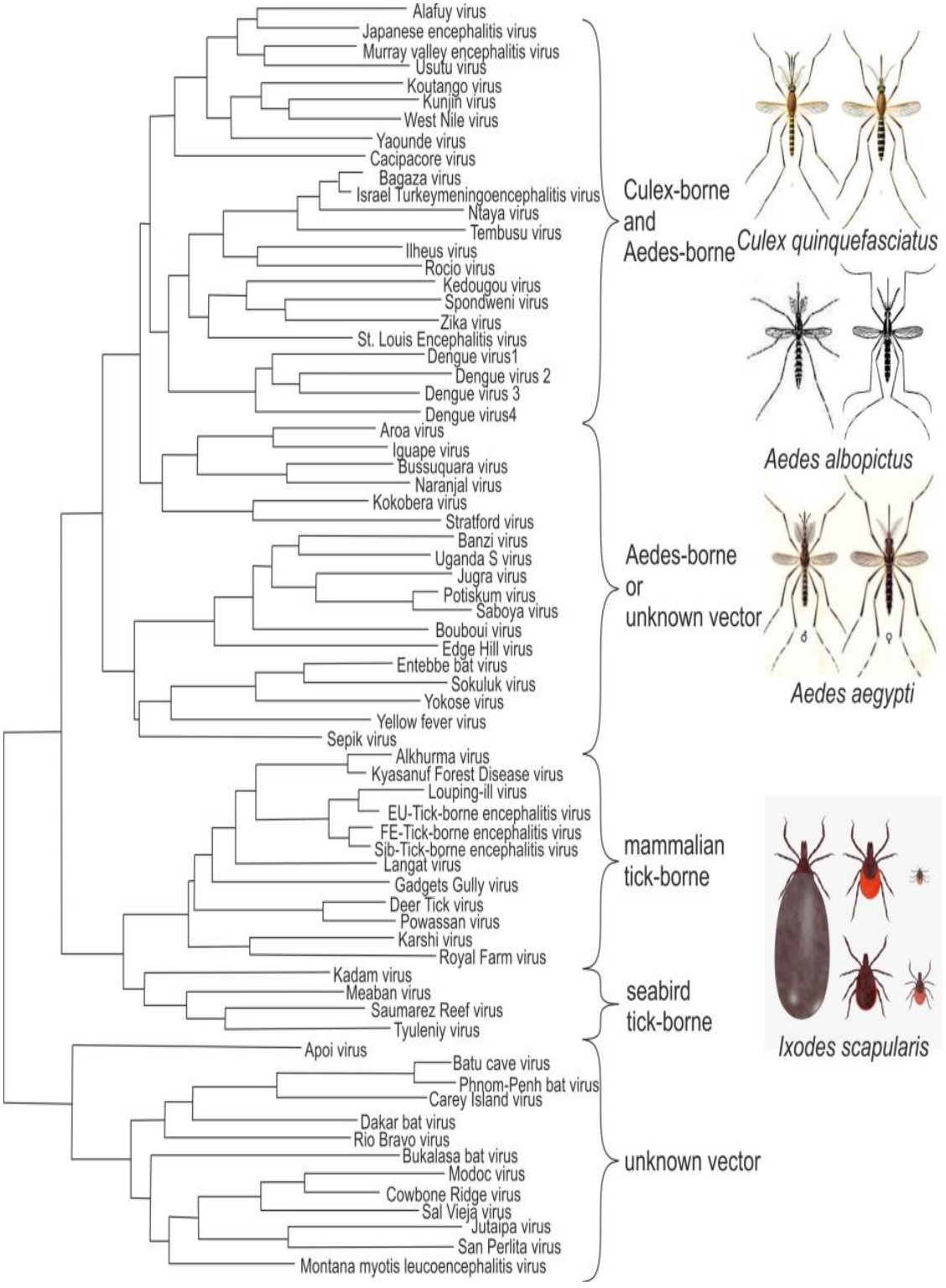


Рис. 1.3. Эволюция рода Flavivirus на основе реконструкции с использованием maximum likelihood фрагмента белка NS5 (Černý J., 2015)



Рис. 1.4. Таежный клещ в позе ожидания (слева – самка, справа – самец).
[http://www.sbras.info/articles/science/kak-uberechsya-ot-zabolevanii-perenosimykh-kleshchami]



Рис. 1.7. Иммуноглобулин человека
против клещевого энцефалита



Рис. 1.8. Последствия клещевого энцефалита



Рис. 1.9. Вакцины клещевого энцефалита



Рис. 1.10. Ондатра *(Ondatra zibethicus*) [http://www.rus-zona.net/dikie/ondatra.html]

Часть II. СПИРОХЕТОЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ)

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) представляют собой группу природно-очаговых трансмиссивных инфекций из группы спирохетозов, вызываемых *B. burgdorferi sensu stricto* (болезнь Лайма в Северной Америке и Европе), *B. garinii, B. afzelii, B. bavariensis* (в Евразии) и реже некоторыми другими (*B. lusitaniae, B. valaisiana, B. spielmanii* и др.), передающихся через присасывание иксодовых клещей преимущественно рода *Ixodes* и характеризующихся склонностью к затяжному и хроническому течению [Коренберг Э.И. и др., 2013; Рудаков Н.В. и др., 2016].

Код по МКБ -10: А.69.2 – Болезнь Лайма. Хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borreliella burgdorferi;* L90.4. Акродерматит хронический атрофический; М01.2. Артрит при болезни Лайма.

Этиология. Боррелии относятся к отделу В17 *Spirochaetes*, классу *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*, родам *Borrelia* и *Borreliella* [Bergey's Manual, 2015]. Представители рода *Borrelia* являются возбудителями *возвратных тифов (рекуррентных лихорадок).* Основной вид — *B. recurrens* — передается человеку вшами, вызывает эпидемический или вшивый возвратный тиф. К этому роду относятся также возбудители аргасовых клещевых боррелиозов (АКБ), к котором относятся более 20 видов боррелий.

Этиологическими агентами иксодовых клещевых боррелиозов или боррелиеллезов (ИКБ) являются представители рода *Borreliella — Borreliella burgdorferi sensu stricto* (болезнь Лайма в Северной Америке и Европе), *B. garinii, B. afzelii, B. bavariensis* (в Евразии) и реже некоторые другие (*B. lusitaniae, B. valaisiana, B. spielmanii*) [Adeolu M., Gupta R.S., 2014]. Всего к группе ИКБ в настоящее время относят 15 видов боррелий. Некоторые виды боррелий занимают промежуточное положение

между группами АКБ и ИКБ, однако по структуре генома ближе к группе ИКБ (*B. miyamotoi, B. barbouri, B. lonestari,* а также передаваемая вшами *B. recurrens).* ИКБ связаны с клещами рода *Ixodes* (группа *I. ricinus* / *I. persulcatus*), распространены преимущественно в лесной зоне в Евразии и Северной Америке [Коренберг Э.И. и др., 2013].

Морфология. Спиральные, имеющие до 10 неправильной формы крупных завитков, грамотрицательные бактерии с вращательно-поступательным характером движений. Представители боррелий имеют удлинённую форму: их длина составляет от 11 до 25 мкм, ширина — от 0,18 до 0,25 мкм. Можно выявлять при темнопольной или люминесцентной микроскопии (*рис. 2.1 на вкл. Б*), световой микроскопией с окраской по Граму и по Романовскому-Гимзе. Окрашены в сине-фиолетовый цвет при окраске по Романовскому-Гимзе.

Культуральные свойства. Анаэробы, требующие сложных сред для культивирования. Представители этого рода взыскательны к условиям культивирования, особенно боррелии группы ИКБ. Для них необходимы факультативно-анаэробные условия, специальные среды (BSK-2), содержащие среду 199, глюкозу, альбумин, цистеин, кроличью сыворотку, желатин и другие компоненты (*рис. 2.2, а на вкл. Б*). Культивируют боррелии в плотно закрытых пробирках, заполненных на 1/10 средой при температуре 33°С (*рис. 2.2, б на вкл. Б*).

Антигенные свойства. Имеют перекрестно-реагирующие антигены с другими спирохетами, родо- и видоспецифические антигены. Выделяют Н-флагеллиновые (жгутиковые) антигены (обладают слабой специфичностью) и поверхностные белковые антигены (OspA, OspC, более специфичны, используют для межвидовой и внутривидовой идентификации).

Генетическая структура. Геном боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* содержит одну линейную хромосому размером $1x10^6$ п.н. и не менее 20 линейных и кольцевых плазмид. Кластер генов рРНК локализован в центральной части

линейной хромосомы, включает одну копию гена 16S рРНК (*rrs*) и повторяющиеся копии генов 23S рРНК (*rrlA* и *rrlB*) и 5S рРНК (*rrfA* и *rrfB*) в следующей последовательности: *rrs-rrlA-rrfA-rrlB-rrfB*. Дифференциацию боррелий групп ИКБ и АКБ осуществляют с помощью ПЦР с праймерами, направленными к концам генов 5S и 23S рРНК. Для дифференциации видов и генетических групп боррелий комплекса *B. burgdorferi s. l.* анализируют с помощью ПДРФ анализа и секвенирования продукты амплификации межгенного спейсера *rrfA-rrlB* (5S-23S рРНК).

Резервуар и источник заражения, механизмы передачи. ИКБ — облигатно-трансмиссивные природно-очаговые инфекции, распространенные преимущественно в умеренном климатическом поясе северного полушария, лесной ландшафтной зоне и связанные с присасыванием клещей рода *Ixodes* [Коренберг Э.И. и др., 2013]. Основным вектором патогенных боррелий являются клещи *Ixodes persulcatus — I. ricinus* комплекса, хотя имеются также данные об инфицированности клещей родов *Dermacentor* и *Haemaphisalis* и их возможной роли в циркуляции боррелий и их передаче при присасывании клещей [Рудакова С.А. и др., 2002, 2005, 2011 и др.]. В иксодовых клещах выявляют преимущественно *Borreliella garinii* (подгруппа 20047^{T}) и *B. bavariensis* (ранее NT 29) и *B. afzelii* (подгруппы VS461 и NT28) различных геновариантов, у людей в Пермском крае – только «NT 29», т.е. *B. bavariensis* [Нефедова В.В. и др., 2010; Коренберг Э.И. и др., 2011].

В последние годы выявлен в клещах, в том числе и в России, новый вид *B. spielmanii,* описанный ранее как геномная группа A14S [Рудакова С.А., 2011]. В 1995 г. японскими учеными был идентифицирован новый вид боррелий, передаваемых клещами, — *B. miyamotoi*. Последующие исследования показали, что данный вид встречается в умеренных широтах Евразии. Доказывается их роль в возникновении заболеваний у людей [Platonov A.E. et al., 2011]. Проявления заболевания,

предположительно вызванного *B. miyamotoi*, имеют отличия от «классического» иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), ассоциированного с *B. burgdorferi sensu lato.*

Проявления эпидемического процесса. Факторы риска. Статистическая отчетность по ИКБ введена с 1992 г. В настоящее время ИКБ регистрируется в 74 субъектах РФ. Показатели заболеваемости ИКБ в 2011–2015 гг. составляли 3,99–7,02 (5715–9957 случаев).

Заражения происходят на эндемичных территориях природных очагов. Очаги ИКБ часто сопряжены с очагами КЭ, поскольку имеют одних и тех же переносчиков в Евразии — клещей *I. persulcatus* (таежный клещ) и *I. ricinus* (европейский лесной клещ). Вместе с тем, нозоареал ИКБ шире, чем КЭ и захватывает 74 административных территории РФ против 51 применительно к КЭ [Рудакова С.А., 2011; Рудаков Н.В. и др., 2015б].

Зоны высокого реализованного риска заражения населения ИКБ и КЭ совпадали, хотя нозоареал ИКБ обширнее. В Центральном и Южном федеральных округах на большинстве административных территорий ИКБ регистрируют при отсутствии или крайне низком уровне заболеваемости КЭ.

Территориальное распределение заболеваний ИКБ в РФ неравномерное. В 2012–2015 гг. в общей сумме заболеваний ИКБ в РФ 30,7 % приходилось на Центральный ФО, Сибирский составлял 19,5 %; Уральский — 18,9; Приволжский — 16,5; Северо-Западный — 15,1; Дальневосточный — 3,26; Южный — 1,2; Северо-Кавказский — 0,4 %. С запада на восток происходит снижение доли ИКБ и увеличение доли КЭ в структуре заболеваемости инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами.

Основная часть заболеваний ИКБ отмечалась среди взрослого населения, а на долю детей до 14 лет приходилось лишь 7,3–9,7 %. Как и при КЭ преобладала заболеваемость среди городских жителей: 80,7–82,3 %.

Патогенез поражений. После присасывания клеща боррелии со слюной попадают в макроорганизм, размножаются во входных воротах инфекции, поражая кожу (эритема) и ближайшие лимфоузлы (фаза *первичной адаптации*). Преодолев кожный и лимфатический барьеры, боррелии попадают в кровь, вызывают спирохетемию, проявляющуюся общетоксическим синдромом (стадия *первичной диссеминации*). По мере прогрессирования процесса боррелии проникают через гематотканевые барьеры (в т.ч. через гематоэнцефалический барьер) и вызывают *поражение различных органов и систем*. В ряде случаев инфекция приобретает хронический характер, вызывая поражения нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, вторичные поражения кожи и др. [Оберт А.С. и др., 2001; Злобин В.И. и др., 2015].

Инкубационный период составляет от 5 до 30 дней, чаще 10–14 дней.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В начале заболевания часто возникает «гриппоподобный синдром»: головная боль, слабость и разбитость, лихорадка, миалгии и артралгии, коньюнктивит, боли в горле.

Патогномоничным симптомом ранней стадии болезни является мигрирующая эритема (МЭ), которая принята за диагностический критерий в США и Европе (*рис. 2.3 на вкл. Б*). МЭ появляется в месте присасывания клеща сначала в виде макулы или папулы, которая постепенно увеличивается в размерах более 5 см в диаметре, в среднем 15–20 см. Через несколько дней после начала МЭ у половины больных появляются множественные кольцевидные вторичные очаги. Регионарный лимфаденит наблюдается у половины больных, у 1/5 — генерализованная лимфаденопатия, у части больных встречается спленомегалия [Злобин В.И. и др., 2015].

Российские авторы предложили несколько сходных классификаций ИКБ, выделяя острый, подострый и хронический периоды (или варианты течения) болезни, эритемную и безэритем-

ную формы, а также латентную (субклиническую) инфекцию. В позднем периоде заболевания описывают неврологические, суставные и кожные синдромы [Рудаков Н.В. и др., 2016].

Клиническая диагностика ИКБ достоверна при наличии таких типичных признаков, как кольцевидная мигрирующая эритема, хронический атрофический акродерматит, синдром Баннварта, двусторонний неврит лицевого нерва при наличии соответствующего эпидемиологического анамнеза. Мигрирующая эритема — патогномоничный симптом ИКБ. Затруднения в диагнозе вызывают формы заболевания, протекающие без эритемы, а также хронические поражения сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной системы и кожи.

При сборе анамнеза и осмотре пациента обращают внимание на: сезонность (апрель-август); посещение эндемичных районов, леса, нападение клещей; лихорадку; наличие сыпи на теле, эритемы в месте присасывания клеща; ригидность мышц шеи; признаки воспаления суставов.

Дифференциальную диагностику проводят с другими, характерными для региона КТИ — КЭ, клещевыми риккетсиозами, гранулоцитарным анаплазмозом человека, моноцитарным эрлихиозом человека и др. В необходимых случаях проводят дифференциальную диагностику с ревматизмом, коллагенозами, артритами, воспалительными заболеваниями периферической и центральной нервной системы, миокардитами различной этиологии.

Лабораторная диагностика. Боррелии можно выделить с использованием среды BSK2 у больных из кожных поражений, крови и спинномозговой жидкости (при менингиальных формах), при исследовании переносчиков (в т. ч. снятых с людей) и теплокровных хозяев (наибольшая высеваемость — из мочевого пузыря) в природных очагах [Рудакова С.А., 2011; Злобин В.И. и др., 2015].

Боррелии можно выявить в иксодовых клещах с помощью световой микроскопии (окраска по Романовскому-Гимзе), тем-

нопольной и люминесцентной микроскопии, ПЦР (*рис. 2.4–2.7 на вкл. Б*). Основные методы серологической диагностики – иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления IgM- и IgG-антител к боррелиям (*рис. 2.8 на вкл. Б*), а также реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярным антигеном *B. afzelii*, позволяющим выявлять антитела к боррелиям группы ИКБ.

Молекулярно-биологическая диагностика основана на ПЦР выявлении ДНК боррелий в пробах биологического материала (биоптаты кожи с мест присасывания клещей, спинномозговая жидкость, кровь, моча) с детекцией методом электрофореза в геле или Real Time ПЦР. В описанных методах ПЦР-анализа в качестве мишеней используют разные фрагменты ДНК боррелий, включая гены ospA, ospB, флагеллина, 16S рРНК, 5 S/23 рРНК межгенного спейсерного участка и др. [Рудакова С.А., 2011; Рудаков Н.В. и др., 2015б].

Лечение. Применяют предупредительную терапию (при положительных результатах исследования присосавшегося клеща) и лечение больных ИКБ тетрациклинами, пенициллинами и цефалоспоринами [Рудакова С.А. и др., 2007]. Мер специфической профилактики не разработано.

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

Часть III. РИККЕТСИОЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Клещевые риккетсиозы

Клещевые риккетсиозы — группа трансмиссивных риккетсиальных инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, реже другими кровососущими членистоногими, характеризующихся первичным аффектом на месте присасывания переносчика (при большинстве риккетсиозов), лимфангоитом, лимфаденитом, пятнисто-папулезной или геморрагической сыпью, интоксикацией, генерализованным эндоваскулитом [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Код по МКБ-10. А75-А79 Риккетсиозы. А77 Пятнистая лихорадка [клещевые риккетсиозы]. А79 Другие риккетсиозы.

Краткие исторические сведения. В 1899 г. Edward E. Maxey описал первый случай пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) — первого представителя клещевых риккетсиозов (КР). В 1906 г. H.T. Ricketts описал роль лесного клеща (*Dermacentor occidentalis*) в передаче этиологического агента, впоследствии названного *Rickettsia rickettsii*. В 1909 г. H.T. Ricketts при изучении ПЛСГ обнаружил в крови больных и клещах-переносчиках микроорганизм, оказавшийся первым известным представителем 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 [Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972].

Этиология. Изначально таксономия и классификация риккетсий основывалась на изучении фенотипических характеристик. Учитывают 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 [Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М., 1972].

Порядок *Rickettsiales* класса *Proteobacteria* домена *Bacteria* включает в настоящее время три семейства: *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*), *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma, Aegyptianella, Ehrlichia, Neorickettsia, Wolbachia)* и *Holosporaceae* (род *Holospora*). В него включено также шесть родов с *неопределенным местоположением* (*Caedibacter, Lyticum, "Odyssella", Pseudo-caedibacter, Symbiotes* и *Tectibacter*) [Рудаков Н.В. и др., 2012].

Среди микроорганизмов порядка *Rickettsiales* особое место занимает род Rickettsia. В его составе традиционно выделяли две группы: клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ). В дополнение к этому предложено создать новую группу внутри рода *Rickettsia*, включающую *R. canadensis, R. bellii*. Типовой вид — *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima, 1916 (риккетсия Провачека).

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

В соответствии с разработанными критериями фенотипической и генетической идентификации в настоящее время List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature — Genus *Rickettsia* включает 33 вида риккетсий.

К группе «предшественников» отнесены *Rickettsia bellii, Rickettsia canadensis* и *Rickettsia tarasevichiae*, к группе СТ — *R. prowazekii* — возбудитель эпидемического, передаваемого вшами, сыпного тифа и болезни Брилля (рецидивная форма сыпного тифа у ранее переболевших) и *R. typhi* — возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа, остальные 28 видов — к группе КПЛ.

Схема

Основные виды и подгруппы рода Rickettsia

***R. rickettsii* подгруппа**

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

***R. massiliae* подгруппа**

11. *R. massiliae*
12. *R. rhipicephali*
13. *R. montanensis*
14. *R. raoultii*
15. *R. aeschlimannii*
16. *R. gravesii*
17. *R. amblyommatis*

***R. helvetica* подгруппа**

18. *R. helvetica*
19. *R. asiatica*
20. *R. tamurae*
21. *R. monacensis*
22. *R.buchneri*
23. *R. montanensis*

***R. akari* подгруппа**

24. *R. akari*
25. *R. australis*
26. *R. felis*
27. *R. hoogstraalii*
28. *R. asembonensis*

ГРУППА КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ

***R. canadensis* подгруппа**

29. *R.canadensis*
30. *R. tarasevichiae*
31. *R. bellii*

ПРЕДКОВАЯ ГРУППА

***R. prowazekii* подгруппа**

32. *R. prowazekii*
33. *R. typhi*

ГРУППА СЫПНОГО ТИФА

Возбудитель лихорадки цуцугамуши — *Orientia tsutsugamushi* — ранее входил в состав рода *Rickettsia* на правах серогруппы, деквалифицирован в самостоятельный род *Orientia*.

Морфология. Экологической микронишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (группа КПЛ) и ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолью. Этим они отличаются от коксиелл Бернета, семейства *Anaplasmataceae* и хламидий, микронишей для которых является фагосома и фаголизосома [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Риккетсии — мелкие плеоморфные микроорганизмы от кокковидных до палочковидных, иногда нитевидные, однако чаще короткие палочки 0,3–0,6 х 0,8–2,0 мкм. Размножение риккетсий происходит бинарным делением. Грамотрицательные микроорганизмы, плохо окрашиваются анилиновыми красителями.

Наиболее часто применяют модификацию окраски по П.Ф. Здродовскому, с использованием карболового фуксина. При этом риккетсии окрашиваются в ярко-розовый или рубиново-красный цвет, цитоплазма клеток — в голубой цвет, ядра — в синий (*рис. 3.1, а, б на вкл. Б*). Можно окрашивать препараты, содержащие риккетсии, методом флюоресцирующих антител (МФА) с антителами, меченными флюорохромом, чаще всего ФИТЦ (флюоресциина изотиоционат, *рис. 3.3 на вкл. Б*).

Окраска риккетсий по методу Здродовского.

1. Окрашивают мазок разведенным фуксином Циля (10–15 капель на 10 мл дистиллированной воды) в течение 5 мин., промывают водой.

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

3. Окрашивают метиленовым синим в течение 1 мин.

4. Промывают водой, высушивают препарат.

Строение риккетсий идентично строению грамотрицательных бактерий. У них выявлены волосовидные придатки (фимбрии). У ряда видов риккетсий отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016]. Подвижность риккетсий связывают с наличием «актиновых хвостов» (*рис. 3.2 на вкл. Б*).

Наиболее полно морфологические типы на примере риккетсий Провачека описаны П.Ф. Здродовским и Е.М. Голиневич (1972), которые выделили обозначенные латинскими буквами четыре морфотипа — a, b, c и d (*рис. 3.4 на вкл. Б*).

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

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

3. Тип c, или **бациллярные** (длинные палочковидные) риккетсии в виде удлиненных и обычно изогнутых тонких палочек размером до 3–4 мкм. Эти формы, довольно обычные для

начального периода риккетсиозов вообще, нередко встречаются при умеренном брюшинном риккетсиозе у морских свинок и характерны для слабого риккетсиоза куриных эмбрионов. Нередко встречаются при умеренных риккетсиозах из группы КПЛ.

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

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

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

Что касается морфологии внутриядерных форм риккетсий, то они представляют одиночные или несколько внутриядерных включений округлой или неправильной формы, при окраске по

методу П.Ф. Здродовского и Е.М. Голиневич (1972) в виде красных включений в синих ядрах. Могут иметь гомогенную структуру или состоять из отдельных мелких форм, палисадника палочковидных риккетсий.

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

По данным С.А. Гулевской и Н.М. Балаевой (1970) ультратонкое строение риккетсий идентично строению большинства грамотрицательных бактерий. Снаружи расположен микрокапсулярный слой толщиной 10–15 нм, далее выявляется трехслойная мембрана клеточной стенки шириной 8–12 нм; цитоплазма образуется рибосомо-подобными гранулами, между которыми обнаруживаются нити ДНК. Электронно-микроскопическое строение риккетсий показано на *рисунках 3.5 и 3.6*.

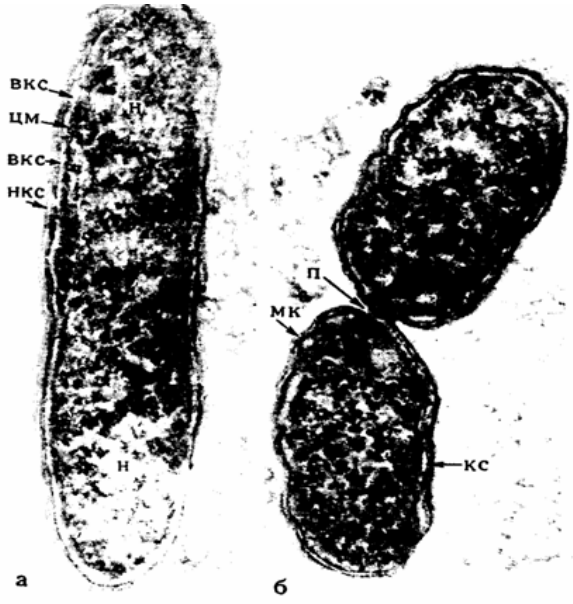


Рис. 3.5. Rickettsia prowazekii в культуре ткани:
а – видны отчетливо внутренний слой (вкс) и наружный слой (нкс) клеточной стенки, представленной трехслойной мембраной, цитоплазматическая мембрана (цм) и ядерное вещество (н); б – видны микрокапсула (мк), клеточная стенка (кс) и перетяжка (п), делящая клетку как у большинства грамотрицательных бактерий х 72 000, х 108 000 соответственно [Авакян А.А., Кач Л.Н., Павлова И.Б., 1972]

О.С. Гудима (1969) при изучении поверхностных структур риккетсий с помощью электронной микроскопии установил наличие у них, как у ряда бактерий, особого рода образований — волосовидных придатков или фимбрий. С наличием жгутикоподобных образований у *R.sibirica* и *R.conorii*, возможно, связана подвижность (Кокорин и Гудима, 1968).

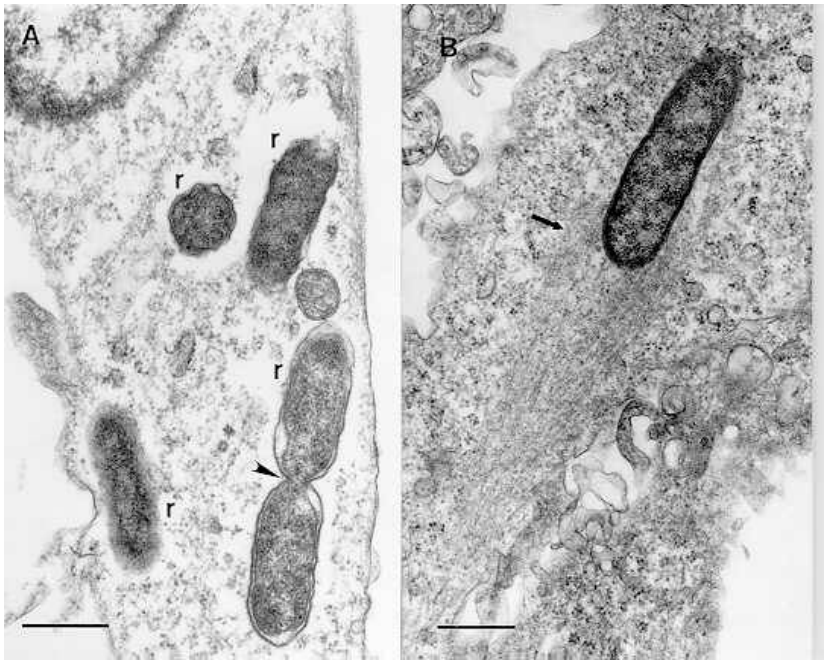


Рис. 3.6. (A) *Rickettsia conorii* (r) в культуре эндотелиальных клеток человека локализуется в цитоплазме. Одна риккетсия (стрелка) в стадии бинарного деления. (B) Они могут активно перемещаться благодаря актиновым хвостам (стрелка) Bars = 0.5 μm [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/cd/disk2/ch038.htm]

У ряда видов риккетсий отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм (Гудима О.С., 1976 и др.). Вегетативные формы риккетсий Провачека в куриных эмбрионах, вшах, культурах клеток и в организме белых мышей имеют поперечный размер от 250 до 400 ммк. Снаружи имеется капсулоподобный аморфный слой (микрокапсула), толщина которого составляет 100–150 ангстрем (*рис. 3.7 на вкл. Б*). 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 (100–110А) клеточной стенкой, концентрированными цитоплазмой и нуклеоидом.

Антигенные свойства. У риккетсий и орienций выявлено наличие перекрестно реагирующих эпитопов с протеями. Основными антигенными комплексами являются группоспецифический (отличающийся у риккетсий групп КПЛ и СТ) термостабильный липополисахаридный комплекс и два протективных поверхностных мембранных белка — rOmpA и rOmpB. Вестерн-блот с сыворотками крови от переболевших показал их способность реагировать с двумя риккетсиальными протеинами (позднее названными rOmpA и rOmpB) у риккетсий группы КПЛ и *R. canadensis* и только с протеином rOmpB у риккетсий группы СТ. Эти протеины наружных мембран риккетсий характеризовались различными молекулярными массами для каждого вида [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Культуральные свойства. Размножаются риккетсии в клетках позвоночных и членистоногих, в эпидермальных клетках, выстилающих желточный мешок развивающегося куриного эмбриона. Хороший рост получен in vitro в клетках куриного эмбриона и в некоторых стационарных линиях клеток млекопитающих (Vero, Hep-2) (*рис. 3.8 на вкл. Б*). 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 [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В., 2016].

Микроэкология. Риккетсии — экологически особая 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 [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом филогенетически далеко отстоящих друг от друга хозяев — кровососущих членистоногих (клещей, вшей, блох) и их теплокровных прокормителей — грызунов, насекомоядных, сумчатых, копытных, птиц.

Риккетсии имеют широкий диапазон патогенности и могут быть разделены по этому признаку на три группы: классические патогены, новые патогены и симбионты эукариотических клеток, преимущественно насекомых [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В., 2016]. К классическим патогенам относятся представители группы СТ (*R. prowazekii, R. typhi*), а также 9 видов риккетсий группы КПЛ: *R. akari, R. australis, R. conorii, R. felis, R. heilongjiangensis, R. honei, R. japonica, R. rickettsii, R. sibirica,* к новым патогенам — 9 видов: *R. aeschlimannii, R. africae, R. massiliae, R. monacensis, R. helvetica, R. parkeri, R. raoultii*, *R. slovaca, R. tamurae,* к риккетсиям с недоказанной патогенностью для человека — 10 видов: *R. asiatica, R. bellii, R. hoogstraalii, R. montanensis, R. peacockii*, *R. rhipicephali,* а также недавно описанные виды *R. buchneri* [Kurtti T. et al., 2015], *R. amblyommatis* [Karpathy S. et al., 2016], *R. asembonensis* [Maina A. et al., 2016], *R. gravesii* [Abdad M. et al., 2017].

Генетические особенности. По результатам пульсового гель-электрофореза средний размер генома представителей группы КПЛ находится между 1200 и 1300 тысяч нуклеотидов (т.н.). Наибольший размер генома у *R. bellii* из группы

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

Наряду с фенотипическими характеристиками, для идентификации риккетсий применяют методы геносистематики. Применительно к риккетсиям для этих целей предлагается изучать панбактериальные гены, кодирующие 16S rRNA и цитратсинтазу (gltA), *Rickettsia* — специфические OmpA и OmpB гены и ген D, кодирующие поверхностные, высокомолекулярные белки rOmpA (190КД) и rOmpB (120 КД), PS120 (термостабильный цитоплазменный белок) соответственно.

Факторы патогенности. У риккетсий описана микрокапсула, с наличием которой связывают так называемый механизм «реактивации» риккетсий (восстановления вирулентности штаммов) [Hayes S.F. & Burgdorfer W., 1982, *рис. 3.9*].

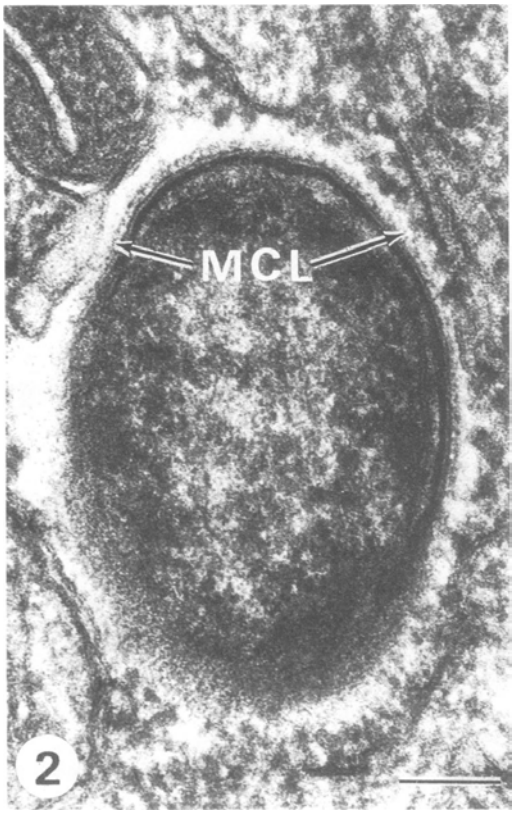


Рис. 3.9. Микрокапсула *Rickettsia rickettsia*
(обозначена MCL – microcapsular layer)

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), а также активной подвижности патогенных риккетсий, связанной с наличием актиновых хвостов. Риккетсии имеют токсическими субстанции, 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 [Рудаков Н.В., 2016].

Риккетсии обладают гемолитическими свойствами в отношении эритроцитов кролика и барана, гемагглютинином. Риккетсии имеют также аллергенные субстанции, входящие в состав растворимых антигенных фракций [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Резервуар и источник инфекции. Механизм передачи. Для эпидемиологической характеристики большинства риккетсиозов определяющее значение имеют экологические особенности возбудителя и его связи с переносчиком. Риккетсии — возбудители природно-очаговых зоонозов, для которых эпидемический процесс является лишь проекцией эпизоотической активности природных очагов, а человек является случайным звеном в цепи циркуляции возбудителя.

В инфекционной патологии человека основное значение имеют риккетсии группы сыпного тифа (*R. prowazekii* — возбудитель сыпного тифа и *R. typhi* — возбудитель крысиного сыпного тифа) и группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) — *R. rickettsia,* возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (в Америке), *R. conorii* — возбудитель средиземноморской (марсельской) лихорадки (преимущественно в Средиземноморском регионе, в бассейнах Черного и Каспийского морей, Индостане), *R. sibirica* — возбудитель сибирского клещевого тифа (Северная Азия, включая регионы юга Сибири и Дальнего

Востока, Казахстан, Монголию и Китай), *R. akari* — возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза, *R. australis* — возбудитель северо-австралийского риккетсиоза, *R. japonica* — возбудитель японской клещевой пятнистой лихорадки [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Наибольшее значение в циркуляции патогенных для человека и непатогенных риккетсий принадлежит клещам родов *Dermacentor* (*R. sibirica, R. slovaca, R. rickettsii, R. japonica, R. peacockii, R. montanensis, R. bellii, R. raoultii*) и *Rhipicephalis* (риккетсии генокомплекса *R. conorii, R. massiliae, R. rhipicephali*), которые относятся к одному подсемейству *Rhipicephalinae* (*рис. 3.10 на вкл. Б*).

Риккетсиозы группы КПЛ — классические природно-очаговые, передаваемые клещами, облигатно-трансмиссивные инфекции. Связь заболеваний с присасыванием иксодовых клещей определяет две основные эпидемиологические особенности этих инфекций — обязательный предшествующий контакт заболевших с природными очагами (определенными местностями, специфическими переносчиками) и их сезонность, соответствующую периоду активности клещей, чаще взрослых (имаго). Заражение происходит вследствие присасывания или раздавливания клещей (втирание содержимого в ранки, реже – аэрогенно).

Большинство риккетсиозов группы КПЛ передаются иксодовыми клещами, возбудитель везикулезного (осповидного) риккетсиоза *R. akari* — гамазовыми клещами *Allodermanyssus sanguineus* — гнездо — норовыми паразитами мышей и крыс. *R. felis*, имеющая антигенные связи с риккетсиями групп СТ и по данным генетических исследований отнесенная к одной подгруппе с риккетсиями группы КПЛ *R. akari* и *R. ausrtalis*, экологически связана с кошками и дикими кошачьими, передается человеку через кошачьих блох *Ctenocephalides felis* и вызывает «тиф кошачьих блох».

Краткая характеристика основных риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки в России

Сибирский клещевой тиф. Возбудитель — *Rickettsia sibirica* из группы КПЛ. В настоящее время выделяют три подвида *R. sibirica — R. sibirica subsp. R. 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 с *R. sibirica subsp. R. sibirica*.

Клещевой риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia sibirica* (в официальной регистрации сибирский клещевой тиф — СКТ), является облигатно-трансмиссивной природно-очаговой инфекцией, передаваемой человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor (D. nuttalli, D. silvarum, D. marginatus, D. reticulatus)* и *Haemaphysalis (H. concinna, H. japonica douglasi*).

Природные очаги распространены в Сибири и на Дальнем Востоке России, в Казахстане, Монголии, Китае. Наиболее эпидемически активны горно-степные очаги с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные очаги с переносчиками *D. nuttalli, D. silvarum, D. marginatus, D. reticulatus*. Природные очаги КР в РФ охватывают 17 административных территорий южных регионов Сибири и Дальнего Востока [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001; Рудаков Н.В., 2016].

Эпидемическая активность природных очагов существенно отличается. Более 80 % заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края, Республику Алтай. Кроме этого, заболевания регистрируют в Тюменской, Курганской, Омской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской, Забайкальском крае, Амурской областях, республиках Тыве, Бурятии, Хабаровском и Приморском краях, Еврейской автономной области [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

Большинство переносчиков *R. sibirica* 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. Циркуляция риккетсий в природном очаге осуществляется по цепи: иксодовые клещи — дикие мелкие млекопитающие — иксодовые клещи.

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 и др.) в период выпаса. Так как инфицирование происходит трансмиссивным путем, больные СКТ 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. При соприкосновении клещи очень быстро прицепляются к одежде или телу проходящего человека. У отдельных видов клещей способностью нападения на человека обладают нимфы (*H. concinna* и *H. japonica douglasi* на Дальнем Востоке, *D. nuttalli* – в Сибири).

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

В Сибири заболевания СКТ 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 продолжи-

тельностью в течение летних месяцев, когда вслед за клещами *D. silvarum* проявляется активность клещей *H. concinna*.

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

Основным резервуаром и эпидемически значимыми переносчиками *R. sibirica* в Сибири являются в порядке убывания значимости клещи *D. nuttalli, D. marginatus, H. concinna, D. silvarum, D. reticulatus* [Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012; Рудаков Н.В., 2016].

Основными ландшафтными типами природных очагов клещевого риккетсиоза на юге Сибири 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*), горностепной (*D. nuttalli*).

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 горностепные («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 к физико-географической стране гор Южной Сибири [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

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

Более подробная характеристика этой инфекции представлена в монографиях Рудакова Н.В. с соавт. [Рудаков Н.В. и др., 2011, 2012].

Марсельская (средиземноморская) лихорадка. Средиземноморская лихорадка (СМЛ) — риккетсиоз из группы КПЛ. Впервые описана клинически в Тунисе [Conor A., Bruch A., 1910]. *R. conorii* — возбудитель марсельской лихорадки экологически связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus*, различные фазы развития которых питаются на собаках, мелких млекопитающих, ежах и зайцах.

Эпидемиологическое значение имеет контакт с собаками, присасывание клещей (дворовые очаги). *Rhipicephalus sanguineus* (*рис. 3.11 на вкл. Б)* — однохозяинный клещ, поэтому клещевые популяции длительно связаны с одним хозяином — прокормителем, образуя стойкие дворовые микроочаги. Наряду с присасыванием, возможно заражение при раздавливании клещей, при попадании инфекционного материала на слизистые оболочки, ранки на коже, не исключается и аэрогенное инфицирование.

СМЛ распространена в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей, в Африке, в Индии и Пакистане.

Отмечены генетические и антигенные отличия возбудителя в пределах генокомплекса *R. conorii*, а также определенные особенности клинического течения вызываемых *R. conorii* в различных регионах пятнистых лихорадок. В связи с этим дискутируется вопрос о выделении отдельных нозологических

форм и вызывающих их возбудителей «*R. conorii* комплекса» *(R. conorii subsp. conorii* — средиземноморской лихорадки, *R. conorii subsp. israelensis* — возбудитель Израильской пятнистой лихорадки, *R. conorii subsp. caspia* — возбудитель Астраханской пятнистой лихорадки, *R. conorii subsp. indica* — возбудитель Индийского клещевого тифа).

В СССР первые больные СМЛ были выявлены в 1936 г. А.Я. Алымовым в Севастополе. В дальнейшем заболевание выявлено на Черноморском и Каспийском побережье Кавказа, в Закавказье. Заболеваемость средиземноморской лихорадкой отмечается в Крыму [Пеньковская Н.А, 2014; Попова А.Ю. и др., 2016; Горовенко М.В., Каримов И.З., 2016].

Астраханская пятнистая лихорадка С начала 80-х гг. в Астраханской области стали отмечать ранее неизвестную лихорадку с пятнистой сыпью. Целенаправленное изучение инфекции было начато сотрудниками Всесоюзного центра по риккетсиозам совместно с астраханскими коллегами в 1989–1990 гг. В результате исследований выявлена этиология АПЛ, выделены штаммы новой риккетсии, относящейся к *R. conorii* комплексу (в настоящее время *R. conorii subsp. caspia*). Изучены биологические и генетические характеристики возбудителя, экология переносчика, эпидемиологические особенности АПЛ и особенности антропогенной трансформации природного очага, клиника и лабораторная диагностика, основные направления профилактики [Тарасевич И.В., 2002].

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

Клещевой риккетсиоз, вызываемый R. heilongjiangensis. В Китае, наряду с *R. sibirica*, установлена циркуляция отличающихся от нее видов риккетсий группы КПЛ, прежде всего *R. heilongjiangensis*. Случаи инфекции, вызванные *R. heilongjiangensis*, выявлены ретроспективно в Хабаровском крае [Mediannikov O. et al., 2004]. Кривая заболеваемости в Хабаровском крае достигает максимума в июле и совпадает с сезонной активностью основного переносчика — клещей *H. concinna*.

Реликтовый характер распространения основного переносчика — клещей *H. concinna* в послеледниковой Евразии определяет ареал этих переносчиков в виде отдельных «пятен» в различных частях нозоареала КР в Сибири и, особенно, на Дальнем Востоке России [Рудаков Н.В., Оберт А.С., 2001].

R. heilongjiangensis выявлена в «пятнах» *H. concinna* в пределах нозоареала КР на Дальнем Востоке (Приморский и Хабаровский края, клещи *H. concinna*), а также в Алтайском (*H. concinna*) и Красноярском (*H. concinna, D. nuttalli*) краях. По современным представлениям, основанным на генотипировании штаммов риккетсий группы КПЛ, на Дальнем Востоке России наряду с классическим возбудителем КР — *Rickettsia sibirica sensu stricto*, циркулируют *Rickettsia sibirica subsp. BJ-90* и *R. heilongjiangensis* [Рудаков Н.В. и др., 2011; Рудаков Н.В., 2016].

Риккетсиоз, вызываемый R. helvetica (“aneruptive fever” — лихорадка без сыпи). В Швейцарии из клещей *I. ricinus* выделена и идентифицирована *R. helvetica*. Этот вид риккетсий обнаружен также во Франции, Швеции, Словении, Португалии, Италии, Испании, Польше и Марокко, а также в клещах *D. reticulatus* в Хорватии. 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 па-

циентов с перимиокардитом (летальный исход), лихорадкой и саркоидозом, а также от пациента с подострым менингитом.

В России *R. helvetica* впервые выявлена в клещах *Ixodes persulcatus* в Омской области [Шпынов С.Н. и др., 2005], затем у пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями после присасывания клещей в Пермском крае [Нефедова В.В.и др., 2008]. В дальнейшем *R. helvetica* была выявлена в таежных клещах от северо-востока Европейской части России (республика Коми) [Карташов М.Ю. и др., 2017] до Дальнего Востока (Хабаровский край, Сахалинская область), наибольшая спонтанная инфицированность переносчиков отмечена на Сахалине (63,9 %) [Иголкина Я.П. и др., 2014], а также на юге России в районе Сочи [Куличенко А.Н. и др., 2005]. К настоящему времени можно констатировать возможность распространения *R. helvetica* — подобных вариантов риккетсий в Евразии в ареалах клещей комплекса "*Ixodes persulcatus — Ixodes ricinus*".

Риккетсиоз, вызываемый R. aeschlimannii. Заболевание, проявляющееся лихорадкой, генерализованной макулопапулезной сыпью и развитием струпа, связанное с *R. aeschlimannii*, описано у туристов, вернувшихся из Африки.

R. aeschlimannii описана как новая риккетсия группы КПЛ, изолированная из клещей *Hyalomma marginatum marginatum* в Марокко. С помощью молекулярно-биологических методов эти микроорганизмы выявлены в *H. m. rufipes* в Зимбабве и в *H. m. marginatum* в Португалии. Позднее *R. aeschlimannii* была обнаружена в других регионах Африканского континента, а также в ряде стран южной Европы: Португалии, Хорватии, Испании Греции и на Корсике.

Патогенная для человека *R. aeschlimannii* генотипирована в клещах *Haemaphysalis punctata* из Алма-Атинской области Казахстана, где в предыдущие десятилетия зарегистрированы случаи «клещевого риккетсиоза» [Shpynov S.N. et al., 2004]. В России *R. aeschlimannii* впервые выявлена в Ставропольском крае в клещах *Hyalomma marginatum marginatum* [Шпынов С.Н.

и др., 2006; Shpynov S.N. et al., 2009], в последние годы — в Крыму [Карташов М.Ю. и др., 2018].

Синдром TIBOLA (DEBONEL). Считавшаяся ранее непатогенной *R. slovaca* впервые выделена в бывшей Чехословакии. В дальнейшем штаммы этого возбудителя выделены в Армении, Австрии, Германии, Венгрии. В конце 80-х были получены косвенные данные, свидетельствующие также о вероятности циркуляции *R. slovaca* в Европейской части России, Болгарии, Бельгии [Rehacek J., Tarasevich I.V., 1988]. Установлено распространение штаммов этой риккетсии во Франции, Швейцарии, а также в Испании, Польше, Италии, Португалии, Хорватии, в Крыму.

В последнее время *R. slovaca* рассматривают как агент лимфоаденопатии от присасывания клеща – синдрома TIBOLA: от «tick-borne lymphoadenopathy» [Lacos A., Raoult D., 1999] или DEBONEL (*Dermacentor* borne necrosis – lymphoadenopathy) или SENLAT (scalp eschar and neck lymph adenopathy after a tick bite) (*рис. 3.12 на вкл. Б*). В настоящее время в Европе подтверждены случаи синдрома TIBOLA, связанных с *R. slovaca,* главным образом в Венгрии, Франции и Испании.

R. slovaca была генотипирована в иксодовых клещах рода *D. marginatus* на двух административных территориях Европейской части России — в Воронежской области и Ставропольском крае, штамм *R. slovaca* выделен в Курганской области.

Три новых, тесно генетически связанных генотипа риккетсий (*R. sp. RpA4, R. sp. DnS14, R. sp. DnS28*) [Rydkina E.et al., 1999] описаны в дальнейшем как новый вид риккетсий группы КПЛ — *R. raoultii* [Mediannikov O. et al., 2008]. Они выявлены в клещах рода *Dermacentor* в очагах КР и на свободных от этой инфекции территориях России и Казахстана, в дальнейшем показано их широкое распространение в Европе (Франция, Испания, Германия, Португалия, Венгрия, Польша), встречаются также в Азии и Северной Африке. В последние годы выяснено не только широкое распространение этих риккетсий, но и их

вероятная роль в возникновении синдрома TIBOLA. Роль *R. raoultii* в качестве этиологического агента синдрома TIBOLA подтверждена серологическими методами и выявлением ДНК в крови больных [Рудаков Н.В. и др., 2015]. Недавно с помощью молекулярно-биологической верификации было показано, что в Западной Сибири в очагах СКТ клещевые риккетсиозы могут быть вызваны не только *R. sibirica* subsp. *sibirica,* но и *R. raoultii* (генотип DnS14), с отличиями в клинической картине заболеваний [12].

Новые риккетсиозы. 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 после присасывания иксодовых клещей.

К *R. canadensis* наиболее близка впервые описанная как кандидат в новый вид *R. tarasevichiae*, отнесенная нами к группе предшественников. Выявлена высокая инфицированность клещей *I. persulcatus* этим микроорганизмом в России [Shpynov S. et al., 2003].

Патогенез клещевых риккетсиозов. Во входных воротах (на месте присасывания) при большинстве риккетсиозов группы КПЛ (кроме ПЛСГ) происходит размножение возбудителя в эпителиальных клетках с формированием «первичного аффекта». Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангоитом и регионарным лимфаденитом. Дальнейшее гематогенное распространение возбудителя сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов, в том числе формированием различной выраженности эндоваскулитов и тромбангиитов в сосочковом слое кожи (сыпь) [Рудаков Н.В., 2015].

Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (преимущественно в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно

мелких) и сосудорасширяющим действием токсических субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения. Имеет место поражение сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, капилляров и артериол с развитием десквамативно-пролиферативного тромбоваскулита и образованием специфических гранулем в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. По образному выражению К.М. Лобана с соавторами «площадь, занимаемая выстилающими сосуды человека и животных эндотелиоцитами, можно представить, как “идеальный” монослой клеточной культуры в автономном режиме саморегуляции и питания» [Лобан К.М. и др., 2002].

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.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика риккетсиозов у людей осуществляется в соответствии с действующими нормативными и методическими документами. Она включает микробиологическую диагностику (выделение штаммов и определение их принадлежности к группе клещевой пятнистой лихорадки), серологическую диагностику (определение антигенов и выявление антител к риккетсиям соответствующих видов), молекулярно-биологическую диагностику (выявление ДНК и идентификация выделенных штаммов).

Все виды работ с риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки (кроме *Ricketsia ricketsii*), включая культивирование (накопление), серологические и молекулярно-генетические исследования проводятся в соответствии с действующими нормативными и методическими документами, регламентирующими деятельность с возбудителями III–IV групп патогенности.

Исследования по выделению риккетсий из полевого материала (переносчики, теплокровные хозяева) и материалов от больных из сочетанных очагов инфекций, лабораторные работы с *Ricketsia ricketsii* и *Rickettsia prowazekii* проводятся в лабораториях, имеющих лицензию на работу с микроорганизмами I–II групп патогенности.

Для лабораторной диагностики на практике применяют преимущественно серологические методы (РСК, РНИФ, ИФА). ДНК возбудителя можно выявлять в ПЦР с последующей идентификацией путем определения нуклеотидных последовательностей ампликона. Основные риккетсиологические методы включают заражение чувствительных животных, развивающихся куриных эмбрионов, перевиваемых культур клеток. Эффективно риккетсиологическое обследование снятых с человека переносчиков экспресс-методами (ПЦР) [Рудаков Н.В. и др., 2015].

Микробиологическая диагностика. Риккетсии, в отличие от подавляющего большинства бактерий, не способны к росту на питательных средах и требуют специализированных микробиологических (риккетсиологических) методов изучения. Основными риккетсиологическими методами выделения возбудителя являются: биопроба (заражение, чаще интраперитонеальное, чувствительных лабораторных животных: морских свинок, золотистых хомячков, белых мышей и крыс), культивирование риккетсий в развивающихся куриных эмбрионах (заражение в желточный мешок по Коксу) и перевиваемых культурах клеток (Vero, Hep-2, HeLa, L929).

Материалом для исследования на риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки являются:

– от больных и подозрительных на заболевание людей — кровь, биоптат с места присасывания клеща;

– трупный материал — кровь, экссудаты, кусочки органов (селезенка, региональные лимфатические узлы, печень, мозг);

– полевой материал (переносчики, органы мелких млекопитающих — селезенки, надпочечники, тестикулы, печень, мозг).

Выделение возбудителей клещевых риккетсиозов от больных наиболее эффективно в острый лихорадочный период, до начала антибиотикотерапии. При заражении лабораторных животных и 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 поражения. 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). Эффективно риккетсиологическое обследование снятых с человека переносчиков классическими (выделение возбудителя) и экспресс-методами (ПЦР, МФА, ИФА для выявления антигенов риккетсий группы КПЛ).

Для биопроб используют молодых, весом 300–350 г морских свинок-самцов. Заражение проводят внутрибрюшинным введением 3–5 мл крови или 10 % суспензий материалов, содержащих риккетсии (сгустки крови и органы человека и животных, членистоногие) двум-трем животным. У животных ежедневно измеряют ректальную температуру. Нормальная температура тела морских свинок находится в интервале 37,5–39,5 °С. После инкубационного периода от нескольких дней до двух недель у морских свинок развиваются различные формы экспериментальных риккетсиозов (лихорадочные, лихорадочно-скротальные, бессимптомные). Ректальная температура может подниматься на несколько дней до 40 °С и выше. Наиболее характерным проявлением экспериментальной инфекции у морских свинок-самцов при внутрибрюшинном заражении является скротальный феномен – периорхит с накоплением риккетсий во влагалищных оболочках яичка (*рис. 3.13*).

В ряде случаев может возникать специфический перитонит, риккетсии накапливаются в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов различных органов и тканей (тестикулы, мозг, се-

лезенка, надпочечники). Животных вскрывают на высоте лихорадки, одно из биопробных животных оставляют для серологического исследования (как правило, через 3–4 недели после заражения). При пассажах штаммов риккетсий на морских свинках наиболее часто используют 10 % суспензии головного мозга и яичек, в ряде случаев также селезенок, надпочечников.

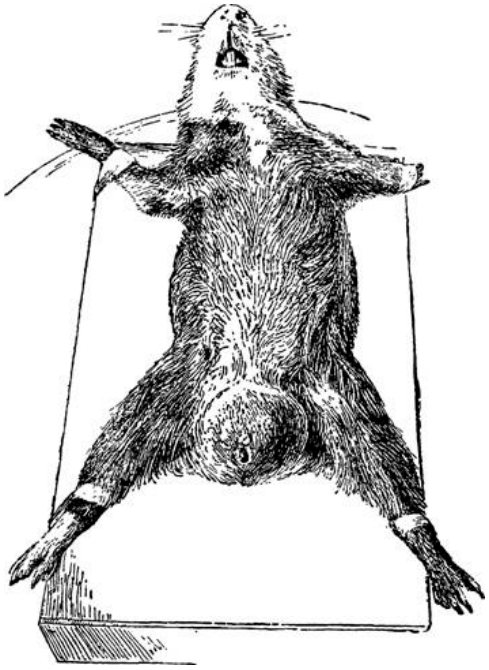


Рис. 313. Скротальный феномен у морской свинки, зараженной *R. conorii*
[Ориг. рисунок по фот. А. Алымова https://go.mail.ru/ search_images?q= %D1%81%D0%BA%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD&fm=1#urlhash=4571960245991181259]

При всех формах инфекционного процесса у биопробных животных выявляют антитела к антигенам риккетсий в различных серологических реакциях (РСК, РНИФ, ИФА). Используют цельно-растворимые и корпускулярные антигены из штаммов различных видов риккетсий. В большинстве серологических реакций отмечается выраженная перекрестная реактивность внутри групп (СТ и КПЛ).

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 (*рис. 3.14 и 3.15 на вкл. Б*) для заражения отбирают нормально развившиеся куриные эмбрионы с характерным сосудистым рисунком. Для культивирования риккетсий группы КПЛ используют 4–5-суточные эмбрионы.

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 проделанное в скорлупе отверстие над вершиной воздушной камеры проводят заражение риккетсиальной суспензией в объеме до 0,5 мл проколом в полость желточного мешка (*рис. 3.16*). 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).

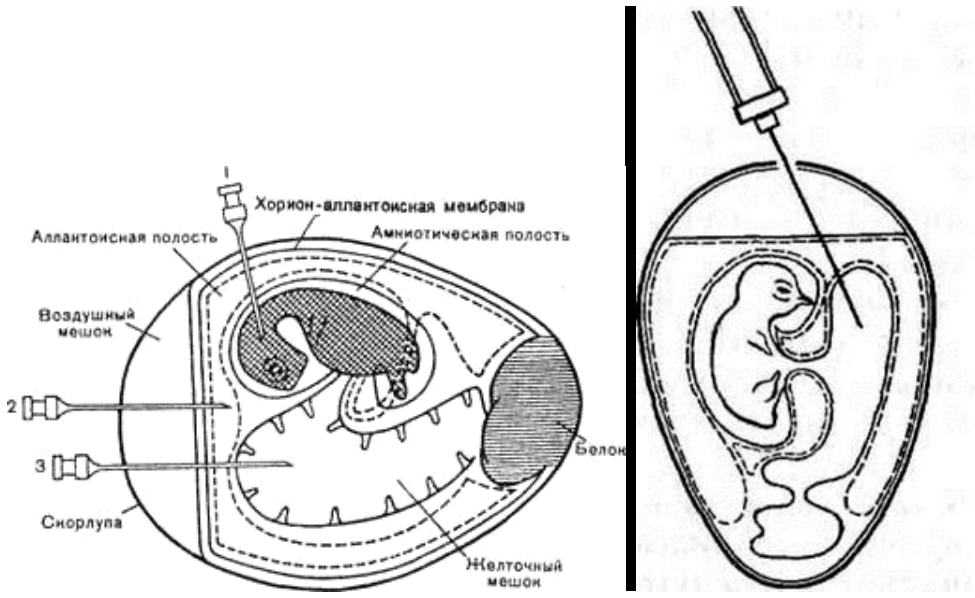


Рис. 3.16. Строение плодного яйца и схема заражения в желточный мешок

Зараженные яйца помещают в термостат при влажности 45–60 % и инкубируют при оптимальной температуре +33 °С до специфической массовой гибели эмбрионов. 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 на 4–6-е сутки, сопровождается накоплением риккетсий при изменениях геморрагического характера.

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. Получены данные о возможности культивирования на культурах клеток Vero и Hep-2 риккетсий, не культивируемых на традиционных моделях — морских свинках и куриных эмбрионах (*R. raoultii, R. tarasevichiae).*

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

После завершения инкубации все флаконы подвергают замораживанию в низкотемпературном холодильнике на –20 °С, а потом оттаиванию, для разрушения клеток и максимального выхода из них микроорганизмов. После оттаивания, материал центрифугируют 10 мин 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, тиоглтколевая среды, среда Сабуро, среды на микоплазмы).

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.

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

При изучении штаммов риккетсий необходимо придерживаться 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.

Для группоспецифической идентификации риккетсий группы КПЛ можно использовать РСК с сыворотками крови биопробных морских свинок и цельно-растворимыми антигенами оригинальных штаммов риккетсий и музейных штаммов известных видов. 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.

Серологическая диагностика. До недавнего времени для серологической диагностики клещевых риккетсиозов применяли следующие лабораторные тесты: реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА).

Базовым методом серологической диагностики клещевых риккетсиозов остается РСК (*рис. 3.17 на вкл. Б*). Рекомендуется использовать РСК для текущей диагностики, с обязательным исследованием парных сывороток. Первую пробу крови берут после выявления заболевания (на первой неделе заболевания), вторую пробу — на 14-й день заболевания, третью — на 20–30-й день от начала заболевания. Комплементсвязывающие антитела у большинства заболевших выявляются в крови к концу 2-й недели заболевания в невысоких титрах (1:10–1:40). Максимальный уровень антител отмечается на 25–28 день (1:40–1:320). Диагностическим титром является положительная

реакция сыворотки с разведения 1:40 и выше. Начиная с 4-й недели уровень комплементсвязывающих антител постепенно снижается, но в низких титрах (1:10–1:20) могут быть обнаружены спустя 3–5 лет после инфицирования. Стандартный цельнорастворимый антиген *R. sibirica* для РСК обладает высокой групповой специфичностью и низкой чувствительностью (выявляет антитела примерно у половины больных с диагнозом «клещевой риккетсиоз»), особенно в ранней фазе заболевания. Кроме того, стандартная методика РСК выявляет суммарные антитела без дифференциации по классам иммуноглобулинов.

Основанием для постановки диагноза служат результаты реакций, указывающие на появление 4-кратного и более нарастания титра специфических антител в процессе инфекционного заболевания.

Реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) основана на использовании корпускулярных антигенов риккетсий. Рекомендуется применять корпускулярные антигены штаммов *Rickettsia sibirica, R. heilongjiangensis, R. conorii, R. slovaca, R. raoultii.* Указанные антигены получают в риккетсиологических лабораториях при культивировании. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет выявлять IgM- и IgG-антитела как вместе, так и раздельно, в зависимости от применяемых конъюгатов. В РНИФ антитела у большинства заболевших выявляются с 10–14-го дня заболевания в титрах 1:20–1:800. Максимальный уровень антител отмечается на 21–30-й день — 1:800–1:3200.

Иммуноферментный анализ (ИФА) также применяют для серодиагностики риккетсиозов группы КПЛ. Лабораторная диагностика клещевого риккетсиоза с использованием ИФА для определения антител к антигену *R. sibirica* позволяет почти вдвое в сравнении с РСК повысить эффективность верификации диагноза «клещевой риккетсиоз», за счет более высокой чувствительности теста ИФА. Применение одной схемы постановки ИФА с коньюгатами против иммуноглобулинов классов M и G позволяет дифференцировать их. С учетом имеющихся

методов лабораторной диагностики разработан алгоритм серологического исследования сывороток крови людей на клещевые риккетсиозы.

Молекулярно-биологические методы диагностики. В последние годы для изучения и диагностики риккетсиозов применяют молекулярно-биологические методы: ПЦР, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов амплифицированных в полимеразной цепной реакции ДНК (ПДРФ аДНК ПЦР), метод геномной дактилоскопии (ДНК-зонды), секвенирование (определение нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК). Методы, основанные на ПЦР, являются высокочувствительными и специфичными, и не требуют длительного культивирования микроорганизмов. Оптимальным для идентификации риккетсий является комплекс методов (ПЦР-секвенирование).

При индикации и идентификации риккетсий наиболее часто определяемыми генами являются: гены *ompA, ompB, gltA*, а также ген, кодирующий 16S rRNA.

Для идентификации риккетсий в материалах от больных (биоптаты, кровь), иксодовых клещах и выделенных из клещей или от пациентов штаммов на первом этапе молекулярно-биологических исследований проводится индикация риккетсий в ПЦР. Праймеры CS1d–CS535 и CS409d–CS1273r позволяют амплифицировать ген *gltA* (цитратсинтазы) всех известных риккетсий (группы тифа, группы КПЛ и неклассифицированных риккетсий), а праймеры 190.70–190.701 амплифицируют ген *ompA* белка наружной мембраны риккетсий группы КПЛ. Тактика применения ПЦР для скрининга и группоспецифической идентификации риккетсий представлена на *рисунке. 3.18.*

При этом возможно применение ПЦР без дальнейшей видовой идентификации риккетсий путем определения нуклеотидных последовательностей (секвенирования). Положительный результат ПЦР показывает наличие риккетсиальной ДНК в исследуемой пробе. Применение указанных в *табл. 2*

праймеров обеспечивает группоспецифическую идентификацию риккетсий.

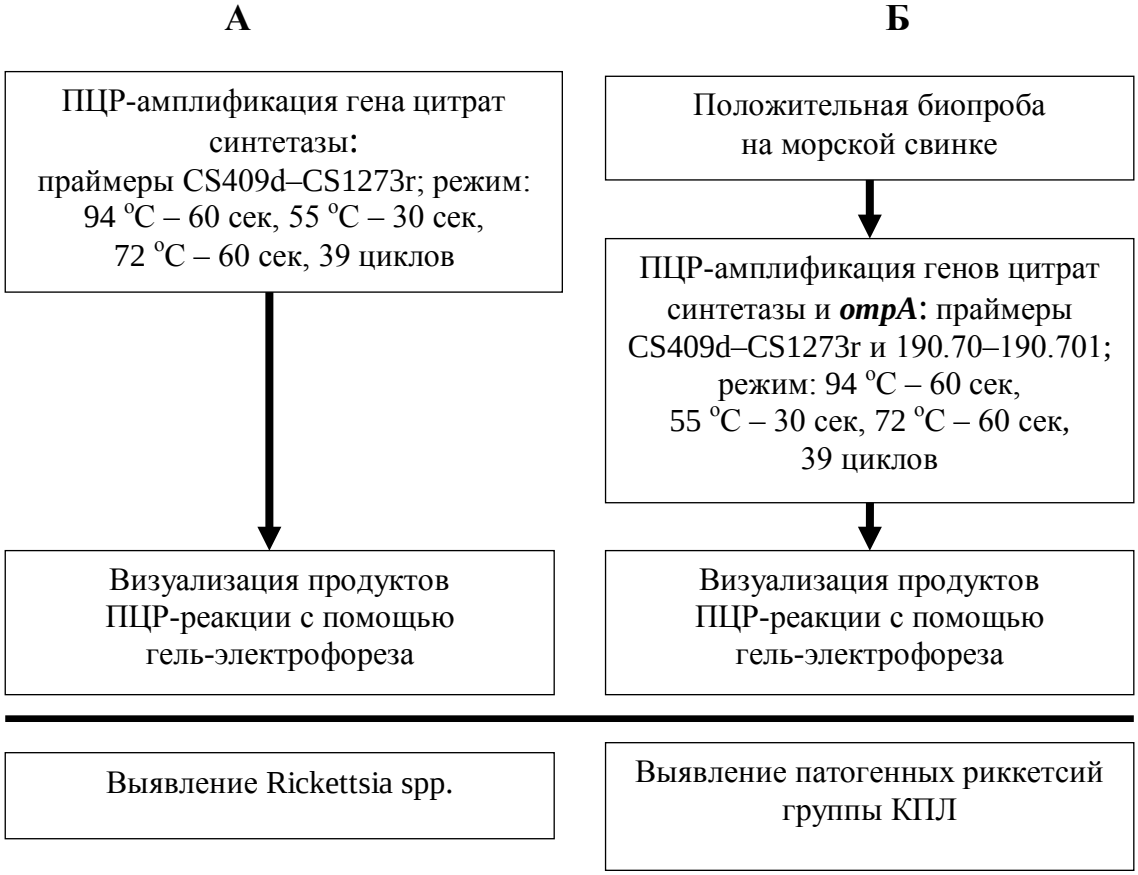


Рис. 3.18. Применение ПЦР для скрининга (А) и группоспецифической идентификации (Б) риккетсий

Выявление *Rickettsia spp.* в ПЦР (*рис. 1.2, а*) не позволяет определить вид и патогенность риккетсий. Изучение риккетсий в соответствии со схемой на *рисунке 1.2, б* позволяет отнести выявленный возбудитель к патогенным риккетсиям группы клещевой пятнистой лихорадки.

Таблица 2

Дизайн праймеров для амплификации фрагментов ДНК риккетсий

Ген	Праймер	Секвенс (5'-3")	Позиция
gltA (риккетсий)	CS409d	CCT ATG GCT ATT ATG CTT GC	409–428
	CS1273r	CATAACCAGTGTAAAGCTG	1273–1255
ompA (риккетсий)	190.70	ATG GCG AAT ATT TCT CCA AAA	70–90
	190.701	GTT CCG TTA ATG GCA GCA TCT	701–681

Выделенные штаммы риккетсий передаются в установленном порядке в референс-центр по мониторингу за возбудителями риккетсиозов и национальный центр верификации результатов диагностической деятельности, выполняющий функции государственной коллекции патогенных бактерий, для проведения окончательной идентификации и генетического типирования штаммов и пополнения национального коллекционного фонда штаммов риккетсий.

Лечение. Наиболее эффективными и доступными средствами антибиотикотерапии риккетсиозов являются препараты группы тетрациклинов и фторхинолонов. В лечении риккетсиозов группы КПЛ назначают преимущественно доксициклин, обладающий наилучшими фармакокинетическими характеристиками в отношении этих внутриклеточных микроорганизмов. Назначение тетрациклина или доксициклина в общетерапевтических дозах (2,0 г тетрациклина или 200 мг доксициклина в двух капсулах в сутки для взрослого) при острых формах риккетсиозов является эффективным и позволяет нормализовать температуру и улучшить состояние больного в течение 36–96 часов с начала лечения. В связи с возможностью персистенции риккетсий лечение необходимо продолжать 2–3 дня после нормализации температуры [Злобин В.И. и др., 2015; Рудаков Н.В., 2016].

Профилактические мероприятия. Применительно к риккетсиозам группы КПЛ применяют противоклещевые обработки территорий, меры личной защиты от нападения и присасывания клещей, возможно превентивное назначение антибиотиков.

Анаплазмозы и эрлихиозы человека

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) — передаваемые преимущественно клещами рода *Ixodes* природно-очаговые инфекции,

возбудители которых являются внутриклеточными паразитами с внутрифагосомным циклом развития, поражающие преимущественно гранулоциты и моноциты соответственно [Злобин В.И. и др., 2015; Рудаков Н.В., 2016].

Код по МКБ -10: А79.8. Другие уточненные риккетсиозы.

Краткие исторические сведения. До относительно недавнего времени эрлихии и анаплазмы были известны как возбудители заболеваний животных, а проблема анаплазмозов интересовала только ветеринарных работников. Совершенствование молекулярных подходов способствовало прогрессу в изучении представителей *Anaplasmataceae*.

Neorickettsia sennetsu — этиологический агент первого известного анаплазмоза человека был описан первоначально как представитель рода *Rickettsia*. Заболевание эндемично для южных островов Японии, связано с употреблением сырой рыбы и по клинике напоминает инфекционный мононуклеоз. Открытию новых анаплазмозов человека предшествовало также описание в 1950 г. *Neorickettsia helminthoeca*, в 1964 г. — *N. elokominica*, в 1969 г. — *Ehrlichia equi*, в 1971 г. — *E. ewingii*, в 1978 г. — *E. platys*, в 1984 г. — *E. risticii*.

Существенный толчок развитию исследований обусловила крупная эпизоотия эрлихиоза собак, вызванная *Ehrlichia canis*, приведшая к гибели служебных животных во Вьетнаме в 1968–1970 гг. [Ristic M., Holland C.I., 1993]. При изучении этого вида альфа-протеобактерий были выявлены его фенотипические связи с возбудителем лихорадки сеннетсу, который в дальнейшем включен в род *Neorickettsia* под названием *Neorickettsia sennetsu comb. nov.* [Dumler J. et al., 2001].

Интерес к изучению эрлихий существенно возрос, когда в США был описан первый случай моноцитарного эрлихиоза человека — МЭЧ [Maeda K. et al.,1987]. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) впервые выявлен в 1991–1992гг., его этиология уточнена в 1994 г. [Bakken J.et al., 1994; Chen S.-M. et al., 1994].

Проведенные молекулярно-генетические и клинико-эпидемиологические исследования позволили установить высокую медицинскую и социальную значимость этой группы инфекций в Америке и более низкую (особенно МЭЧ) — в Евразии.

Этиология. Семейство *Anaplasmataceae* включает четыре рода: *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia.* Анаплазмы являются внутриклеточными альфа-протеобактериями, размножающимися в специализированных вакуолях эукариотических клеток и имеющими общие морфологические, экологические, эпидемиологические и клинические характеристики [Рудаков Н.В., 2016].

Семейство *Anaplasmatacea* порядка *Rickettsiales* объединяет более 20 видов, среди которых в патологии человека основное значение имеют *Anaplasma phagocytophilum* — возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и *Ehrlichia chaffeensis* — возбудитель моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ).

Молекулярный филогенетический анализ 16S rRNA гена и оперона groesl показал наиболее тесные связи этих протеобактерий с родами *Rickettsia* и *Orientia* и возможность их распределения в четыре отличающихся кластера (рода) (*рис. 1.2*). Альфа-протеобактерии, вызывающие анаплазмозы человека, оказались реклассифицированными в три рода: *Ehrlichia, Anaplasma* и *Neorickettsia* вместо одного рода *Ehrlichia* [Dumler J.et al., 2001; Dumler J. and Walker D., 2001].

Первый выявленный среди представителей *Anaplasmataceae* патоген человека, *Neorickettsia sennetsu,* был определен в род *Neorickettsia*. Он инфицирует моноциты и мононуклеарные фагоцитирующие клетки в организме человека и вызывает лихорадку сеннетсу — инфекцию, распространенную ограниченно (южные острова Японии) на Дальнем Востоке.

Второй вид анаплазм человека — *Ehrlichia chaffeensis* передается клещами, инфицирует преимущественно моноциты и мононуклеарные фагоциты у больных и является этиологическим агентом МЭЧ в Америке. Эта эрлихия и недавно описанная как патоген человека (третий вид) *E. ewingii* тесно связаны

с патогеном собак *E. canis*, который также может инфицировать человека, однако без развития клинической картины заболевания. *E. chaffeensis* и *E. ewingii* оставлены в составе рода *Ehrlichia*. *E. ewingii* инфицирует преимущественно нейтрофилы и (как и *E. chaffeensis*) передается в Северной Америке клещами *Amblyomma americanum.*

Четвертая анаплазма, имеющая медицинское значение — *Anaplasma phagocytophilum*, инфицирует преимущественно нейтрофилы и вызывает гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), связанный с иксодовыми клещами группы *Ixodes persulcatus*. Этот вид включен в отдельный род, поскольку генетически тесно связан с *Anaplasma marginale* – паразитом эритроцитов крупного рогатого скота. Вследствие этого этиологический агент ГАЧ был реклассифицирован и помещен в род *Anaplasma* под названием *Anaplasma phagocytophilum.* Ниже приводим рабочую классификацию основных видов семейства *Anaplasmataceae* (*табл. 3*).

Морфология. Анаплазмы являются облигатными внутриклеточными паразитами, поражающими клетки крови и эндотелия сосудов теплокровных. По спектру поражаемых клеток различают возбудителей МЭЧ (поражают моноциты периферической крови) и ГАЧ (поражают гранулоциты, в основном нейтрофилы).

Таблица 3

Классификация основных родов и видов семейства Anaplasmataceae

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

*Описывают в настоящее время как Candidatus *Neoehrlichia mikurensis.*

Анаплазмы — грамотрицательные кокко-бациллярные бактерии небольшого размера (в длину от 0,5 до 1,5 миллимикрон). Морфологически анаплазмы представляют плеоморфные кокковидные или овоидной формы бактерии, приобретающие темно-голубой или пурпурный цвет при окраске по Романовскому.

Их выявляют в специализированных вакуолях — фагосомах в цитоплазме инфицированных эукариотических клеток в виде компактных скоплений — морул, названных так за внешнее сходство с ягодами тутового дерева.

Четко выделяются две различные морфологические формы анаплазм: большего размера — *ретикулярные клетки* с равномерным распределением рибосом и филоментов ДНК (нуклеоида), меньшего размера — с центральным расположением рибосом и филоментов нуклеоида и электронно-плотным центром (*dense – cored cells — клетки с плотной сердцевиной*).

Ретикулярные клетки характеризуют стадию вегетативного развития, уплотненные анаплазмы — стационарную стадию покоя. Выход анаплазм из клетки осуществляется путем разрыва мембраны эндосомы, а затем клеточной стенки, возможен экзоцитоз (выдавливание) анаплазм или инфицированных вакуолей из клетки хозяина [Popov V.L., 1999].

Лабораторное поддержание представителей семейства связано с культивированием на специальных линиях клеток — макрофагоподобные клетки гистиоцитомы собак (DH82) и лейкемии человека (линия HL60), в некоторых случаях эпителиоидно-подобные клетки (линии эндотелиальных клеток человека, клетки Vero, HeLa). Накопление анаплазм в них происходит медленно и незначительно, поэтому используют длительно культивируемые линии с выдерживанием клеточных культур до месяца и более с периодической сменой поддерживающей питательной среды.

Антигенные свойства. Установлено отсутствие общих антигенных детерминант анаплазм с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой групп, коксиеллами Бернета и боррелиями Бургдорфера, однако в дальнейшем показана перекрестная реак-

тивность белков теплового шока HSP60 у риккетсий и анаплазм. У представителей семейства *Anaplasmataceae* имеются общие антигенные детерминанты, обусловливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри видов (геногрупп), что позволило в свое время диагностировать МЭЧ с использованием антигена *E. canis*. Представители рода *Ehrlichia* и *Anaplasma marginale* имеют главный поверхностный антигенный комплекс от 24 до 31 КД, *Anaplasma phagocytophilum* — 44 КД, представители рода *Neorickettsia* — от 51 до 55 КД [Рудаков Н.В., 2016].

Генетическая характеристика. Степень гомологии рода *Rickettsia* с представителями *Anaplasmataceae* по данным определения нуклеотидных последовательностей 16S rДНК составляет 83–84 %. Максимальное сходство между родами семейства *Anaplasmataceae* составляет от 87,1 до 94,9 %. Геномный размер штаммов *Anaplasma marginale* отличается и составляет 1200–1280 kbp, *Neorickettsia (N. risticii, N. sennetsu)* — от 860 до 880, *E. chaffeensis* — 1160 kbp. Содержание Г + Ц составляет в ДНК *Anaplasma marginale* 56 мол.%. На *рисунке 3.19* показаны взаимоотношения α_1 протеобактерий на основе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S rРНК.

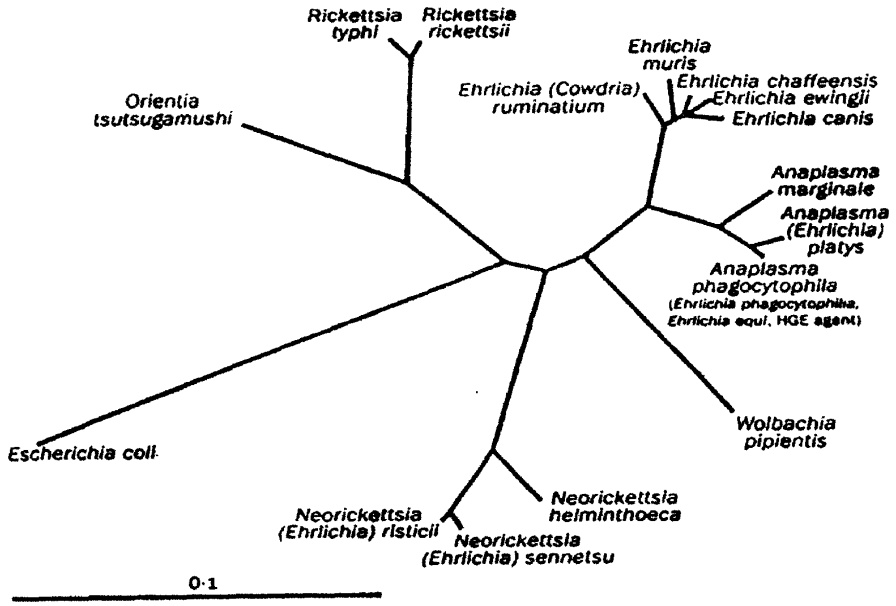


Рис. 3.19. Филодендрограмма, демонстрирующая взаимоотношения α_1 протеобактерий на основе секвенса 16S rРНК (Dumler J. and Walker D., 2001).

Резервуар и источник инфекции. Механизм передачи. Проявления эпидемического процесса

Особенности моноцитарного эрлихиоза человека. В первый период изучения возбудителем МЭЧ считали *E. canis* — возбудитель эрлихиоза собак, поскольку сыворотки больных и реконвалесцентов реагировали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с антигеном этого возбудителя в диагностически значимых титрах. Этот возбудитель передается клещами *Rhipicephalus sanguineus* и широко распространен среди собак. Разработка метода изоляции на длительно культивируемой линии клеток собачьей гистиоцитомы (DH 82) позволила выделить штамм эрлихий от военнослужащего с лихорадкой неясного генеза в Fort Chaffee, штат Арканзас, который был в дальнейшем идентифицирован с помощью генетических методов. Оказалось, что он очень близок, но не идентичен (гомология 98,8 %) изолятам от собак. В результате проведенных исследований возбудитель МЭЧ был номинирован в качестве нового вида *Ehrlichia chaffeensis* [Anderson B.E. et al.,1991]. Описан еще один возбудитель эрлихиоза собак — *E. ewingii* [Anderson B.E. et al.,1992]. Анализ случаев МЭЧ в США позволил определить основные клинико-лабораторные особенности этой инфекции. Жалобы и симптомы этой системной инфекции не носят специфического характера и не позволяют диагностировать эту инфекцию чисто клинически. Лихорадка выявлена у 97 % больных:

Симптомы	*% проявлений*
Головные боли	81
Мышечные боли	68
Анорексия	66
Тошнота	48
Рвота	37
Сыпь (макуло-папулезная или петехиальная), в том числе:	36
– в начале заболевания	6
– в течение первой недели	25
Фарингит и кашель	26
Лимфаденопатия и диаррея	25

Наиболее тяжелые осложнения включали дыхательную и почечную недостаточность, гипотензию, коагулопатию, геморрагические проявления, неврологические нарушения. Среди обследованных рентгенографически больных МЭЧ почти у половины выявлены инфильтраты в легких.

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

Нарушения центральной нервной системы документированы в виде светобоязни, ступора, галлюцинаций, судорог, коматозного состояния. Отмечали плеоцитоз чаще с преобладанием лимфоцитов и возрастание белка в спинномозговой жидкости. Присутствие *E. chaffeensis* в ликворе доказано с помощью ПЦР и иммуноцитологическими методами. Отмечена периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, часть из клеток содержали эрлихии, указанная картина отмечена как в головном мозге, так и в мягких мозговых оболочках.

Наиболее частыми клиническими находками у больных с цереброспинальными циркуляторными нарушениями являлись ухудшение умственной деятельности, неустойчивая походка, атаксия, гиперрефлексия, клонус, черепномозговой паралич, спутанное сознание, менингизм. Выявлены и миокардиальные нарушения у больных МЭЧ.

Заболевание по ряду проявлений напоминало лихорадку Скалистых гор (при обеих инфекциях отсутствует первичный аффект на месте присасывания клеща) за исключением сыпи, которая при МЭЧ встречается реже, носит транзиторный характер, появляется позже и редко носит петехиальный характер.

По результатам наблюдений за больными в Пермской области [Григорян Е.В. и др., 2000] клиническая картина МЭЧ характеризовалась полиморфизмом. Опорными признаками для

ранней диагностики эрлихиозов являются развитие общеинфекционного синдрома в сочетании с острым безжелтушным гепатитом, поражением центральной нервной системы (легко текущий энцефалит, серозный менингит) и изменениями в периферической крови в виде тромбоцитопении, лейкопении, относительной лимфопении, сдвига лейкоцитарной формулы влево, увеличения СОЭ. Клиническая картина МЭЧ в Приуралье схожа с описываемой картиной инфекции, вызываемой в США *E. chaffensis*, однако отличается более легким течением с развитием умеренно выраженных резидуальных явлений.

Наиболее изучено распространение МЭЧ в США, где эта инфекция выявлена в большинстве штатов, включая Аляску и Гавайские острова, наибольший уровень отмечен в юго-западных и центрально-южных штатах, особенно в штате Арканзас. *E. chaffeensis* изолирована или идентифицирована в ПЦР от пациентов с МЭЧ, оленей, собак и клещей в США. Серологически верифицированные случаи МЭЧ были выявлены в 47 штатах США, Мексике, Западной Европе, Израиле и в Африке. Антитела к *Ehrlichia chaffeensis* выявлены у людей в юго-восточной Азии, Африке и в России. Существование и распространение возбудителя МЭЧ, равно как и эпидемиологические особенности, связаны с существованием природных очагов, в поддержании которых наибольшее значение имеют специфические виды клещей-переносчиков и их теплокровных хозяев-прокормителей.

Основным видом клещей-переносчиков в США является *Amblyomma americanum*, меньшее значение имеет *Dermacentor variabilis*. Основными прокормителями взрослых особей (имаго) являются белохвостые олени и собаки. Эти виды теплокровных хозяев в экспериментальных условиях высоко чувствительны к заражению *Ehrlichia chaffeensis*, с эрлихиемией на протяжении нескольких недель.

Эрлихии попадают в организм человека со слюной инфицированного клеща. Инкубационный период составляет чаще от 8 до 15 дней. Активизация клещей в теплый период времени

определяет сезонность случаев инфекции (апрель – сентябрь с пиком в мае – июне). Отмечают связь случаев с проживанием в сельской местности, наличие в анамнезе контакта с клещами за одну – три недели до заболевания. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляем 4/1, средний возраст — 44–51 лет. Наибольшее число случаев МЭЧ выявляют в зонах распространения основного переносчика — *Amblyomma americanum*.

Единичные случаи МЭЧ выявлены серологически в странах Европы (Португалия, Испания, Бельгия); наличие выраженных перекрестных серологических реакций между различными моноцитарными эрлихиями и отсутствие подтверждения случаев молекулярно – генетическими методами или изоляцией возбудителя не позволяет окончательно оценить их достоверность. Вместе с тем, вызываемый *E. canis* моноцитарный эрлихиоз диагностирован у собак в различных странах Европы.

Не до конца понятно значение в патологии человека, выявленного в очагах гранулоцитарного анаплазмоза и недавно описанного под названием “Schotti variant” нового вида микроорганизмов семейства *Anaplasmataceae*, наиболее генетически близкого с *E.(Cowdria)ruminantium* [Schouls L.M. et al.,1999]. Этот вариант (вид) анаплазм «Candidatus *Neoehrlichia mekurensis*» выявлен в ряде стран Европы в клещах *I. ricinus* и преобладает над *A. phagocytophilum*.

В 1999 г. впервые серологически подтверждено заболевание МЭЧ в России у четырех больных в г. Перми после присасывания клещей [Ravyn M.D. et al.,1999]. В клещах *Ixodes persulcatus*, собранных с растительности на территории Пермской области, генотипирован новый этиологический агент МЭЧ — микроорганизм из рода *Ehrlichia – Ehrlichia muris*. Этот вид эрлихий впервые выявлен от южно-азиатских полевок в Японии и не был известен как патоген человека [Kawahara M. et al., 1993]. Клиническая картина МЭЧ в России охарактеризована преимущественно по результатам наблюдений за больными в Пермской области [Григорян Е.В. и др., 2000].

E. muris выявлена в таежных клещах на Северо-Западе России. Установлено также широкое распространение *E. muris* на ряде территорий Азиатской части России в зоне распространения основного переносчика этого вида моноцитарных эрлихий — таежного клеща *Ixodes persulcatus*. ДНК *E. muris* была выявлена у 3,1 % исследованных клещей *I. persulcatus*. *E. muris* была выявлена в клещах этого вида, собранных на территории Тюменской, Омской и Новосибирской областей и Алтайского края [Шпынов С. Н. и др., 2002, 2004]. “Мышиный” патоген *E. muris* выявлен также в иксодовых клещах *Haemaphysalis flava, I. ricinus, I. granulatus.*

Можно считать достаточно вероятным распространение *E. muris* в пределах всего ареала этого клеща, в том числе в России — в пределах всего лесного пояса — от западных до восточных границ [Рудаков Н.В., 2016].

Представители кандидата в новый вид «Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*» первоначально обнаружены в клещах *Ixodes ovatus* и в грызунах в Японии и образуют отдельный филогенетический кластер в семействе *Anaplasmataceae* [Kawahara M. et al., 2004]. К этому кластеру относятся анаплазмы, ранее выявленные в клещах *I. persulcatus, I. ricinus* и крысах *Rattus norvegicus* как *Ehrlichia*-like “Schotti variant” и *Ehrlichia sp. “Rattus strain”* [Schouls L. et al., 1999; Pan H. et al., 2003]. В России *'Schotti variant'* эрлихий выявлен впервые в клещах *I. persulcatus* на территории Омской области [Шпынов С.Н. и др., 2004]. Патогенность этой анаплазмы для человека окончательно не установлена.

Особенности гранулоцитарного анаплазмоза человека. Хотя *Anaplasma phagocytophilum* была известна как патоген животных еще с 1932 г., вызываемый этим микроорганизмом ГАЧ не был известен по 1990 г. Эта инфекция была впервые выявлена в 1991г. в штате Миннесота Д. Бэккеном (Bakken J.S.) как клинический синдром потенциально летального заболевания с лихорадкой у пациента с цитоплазматическими включениями в нейтрофилах. Амплификация в ПЦР и последующее

секвенирование гена 16S rRNA выявили наиболее тесные связи инфекционного агента с *E. phagocytophilum* (патоген овец, крупного рогатого скота и оленей), *E. egui* (патоген лошадей), тесные связи с патогеном собачьих (canids) *E. platys*; связи с *E. chaffeensis* оказались слабее, и в наименьшей степени отмечено родство с *N. sennetsu*. Выявление еще 12 аналогичных случаев заболеваний с наличием морул в нейтрофилах и подтвержденных в ПЦР со специфическими праймерами свидетельствовало о существовании отдельного анаплазмоза человека с преимущественным поражением гранулоцитов, аналогичного гранулоцитарным анаплазмозам животных [Walker D.H., Dumler J.S.,1996].

В США инфекция распространена преимущественно на северо-востоке, среднем Западе, в Калифорнии. В Европе ГАЧ выявлен преимущественно на северо-западе и в Восточной Европе, одновременно с распространением соответствующих инфекций у жвачных животных, собак и лошадей.

Первые случаи ГАЧ в Европе выявлены в Словении [Petrovec M. et al.,1999]. Случаи ГАЧ в Европе относительно редки, хотя специфические антитела в Европейских странах у людей распространены достаточно широко. Основным вектором возбудителя ГАЧ считают клещей группы *Ixodes ricinus — I. persulcatus.*

От 75 до 85 % больных ГАЧ имеют в анамнезе нападение или присасывание иксодовых клещей за 7–11 дней до заболевания. Средний возраст больных больше, чем при других клещевых инфекциях, и составляет от 44 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет три к одному. Наибольшему риску подвергаются жители сельских районов, а также люди, содержащие собак. Большинство случаев в США и в Европе выявляют в летние месяцы с пиком в июне-июле, что соответствует активности имаго клещей.

В процессе метаморфоза иксодид анаплазмы передаются от стадии к стадии через линьки (трансстадиально), но не трансо-

вариально. Специфическими переносчиками *E. phagocytophilum* являются представители *Ixodes persulcatus* комплекса — *I. scapularis* (восток Северной Америки), *I. pacificus* (западная часть Северной Америки), *I. ricinus* (Европа) и *I. persulcatus* (Восточная Европа, Азия).

Наблюдается диспропорция между относительно высокой инфицированностью переносчиков и небольшим числом описанных случаев ГАЧ, что может быть связано с гетерогенностью генетических и биологических свойств анаплазм. В клещах *Ixodes scapularis* выявлены генетические варианты *Anaplasma phagocytophilum*, вызывающие и не вызывающие заболевания человека, отличающиеся по патогенности для мышей [Massung R.F. et al., 2002].

Клиническая картина ГАЧ менее специфична, чем МЭЧ. Обычные проявления ГАЧ — лихорадка неясной этиологии, у больных также отмечают головные и мышечные боли, недомогание — комплекс, который напоминает синдром острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Другие проявления наблюдают менее чем у половины больных — тошнота, рвота, боли в брюшной области, анорексия, диарея, боли в суставах, кашель. Сыпь выявляют не более чем у 10 % больных ГАЧ. Лабораторными методами чаще выявляют тромбоцитопению (92 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (91 %) и сывороточного креатинина (70 %), достаточно часто анемию, лейко- и лимфопению.

Тяжесть и формы клинического проявления в различных частях нозоареала существенно отличаются. В Словении клиническая картина ГАЧ значительно мягче, чем в США) и в Швеции, где нередко наблюдают такие тяжелые проявления, как септический синдром, синдром токсического шока, синдром острого нарушения дыхания, миокардит, неврологические нарушения, такие как демиелинизирующие полиневриты. Менингиты и менингоэнцефалиты встречаются значительно реже, чем при МЭЧ [Злобин В.И. и др., 2015; Рудаков Н.В., 2017].

У больных ГАЧ лихорадка и другие клинические проявления быстро проходят при лечении тетрациклинами, в нелеченых случаях длительность заболевания может составлять до двух месяцев. Для ГАЧ не характерны рецидивы и персистентная инфекция. Более тяжелое клиническое течение связано с пожилым возрастом, диабетом, коллагенозами, иммуносупрессивной терапией, несвоевременной диагностикой или отсутствием лечения. Летальные исходы составляют от 0,5 до 1,0 %, большинство смертельных исходов является результатом оппортунистических инфекций и инвазий, включающих диссеминированный кандидоз, легочной аспергиллез, некротизирующий герпетический фарингит, криптококкоз.

Поскольку ГАЧ — потенциально серьезная или даже летальная инфекция, ранняя диагностика и лечение имеют жизненные показания. Эмпирическая антибиотикотерапия до лабораторного подтверждения возможна, если нет возможностей экспресс-диагностики. Больные из эндемичных по ГАЧ территорий с проявлениями неясной лихорадки, недомогания, наползанием или присасыванием клещей, с тромбоцитопенией и (или) лейкопенией, повышенным уровнем сывороточных аланин- и аспартат-трансаминаз должны быть заподозрены на эту инфекцию.

Тонкие мазки периферической крови должны быть исследованы на наличие внутри нейтрофилов скоплений небольших бактерий (морулы), выявление которых позволяет осуществить раннюю индикацию ГАЧ максимально у 62 % больных из Северной Америки на первой неделе заболевания. У больных из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *E. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такими возможностями обладают немногие лаборатории, а получение результатов может затягиваться на несколько недель.

Анаплазмы геногруппы ГАЧ были первоначально выявлены в клещах *Ixodes persulcatus* в Балтийском регионе России и граничащих с Российским Дальним Востоком северо-восточных районах Китая, в дальнейшем на Дальнем Востоке России в Приморском и Хабаровском краях, Пермской области, различных территориях Сибири. Случаи ГАЧ у людей были выявлены ретроспективно в Алтайском крае в 1999 г. [Рудаков Н.В. и др., 2001] и в Хабаровском крае [Медянников О.Ю. и др., 2001]. Можно считать достаточно вероятным распространение возбудителя ГАЧ в России в пределах всего ареала клещей *Ixodes persulcatus*, с возможными эпидемическими проявлениями очагов этой инфекции [Злобин В.И. и др., 2015]. Несомненна необходимость дифференциации случаев ГАЧ от других распространенных клещевых инфекций, прежде всего с клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами и риккетсиозами.

На большинстве эндемичных территорий у больных после присасывания иксодовых клещей чаще выявляют антитела к возбудителю ГАЧ, антитела к МЭЧ выявляются реже. Официальная регистрация ГАЧ и МЭЧ в России введена с 2013 года.

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

Патогенез ГАЧ и МЭЧ в начальной стадии обусловлен процессом внедрения возбудителя через кожу и реализуется с участием клеща-переносчика. Первичный аффект на месте внедрения при этих инфекциях и пятнистой лихорадке Скалистых гор, в отличие от других риккетсиозов группы КПЛ, отсутствует. Возбудитель распространяется лимфогенно и далее гематогенно

по всему организму. Заражение чувствительных клеток-мишеней происходит в три стадии: проникновения в клетку (инициация фагоцитоза), размножение в ограниченных мембраной цитоплазматических вакуолях (фагосомах), выход из клетки. Инфекционный процесс изучен преимущественно при моноцитарном эрлихиозе человека и сопровождается поражением макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов. Нередко возникают очаговые некрозы и полиорганные периваскулярные лимфоцито-гистиоцитарные инфильтраты преимущественно микроциркуляторного русла. В селезенке, печени, лимфатических узлах, костном мозге развивается мегакариоцитоз и гемофагоцитоз с формированием миелоидной гипоплазии. При тяжелых формах поражений и нарушениях проницаемости сосудов развивается геморрагический синдром с кровоизлияниями внутренних органов, желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими высыпаниями на кожных покровах. Морфологические изменения в сосудистой системе, костном мозге и внутренних органах сопровождаются лейкопенией и тромбоцитопенией, повышением уровня печеночных трансаминаз [Рудаков Н.В., 2017].

Патогенез и патологическая анатомия ГАЧ менее изучены. Нейтрофилы приобретают инфекционный агент в месте присасывания клеща или после диссеминации в костный мозг или другие ткани. Инфицированные нейтрофилы активируются для секреции хемокинов, которые мобилизуют клетки иммунного воспаления, такие как лимфоциты и макрофаги. Эти клетки в дальнейшем продуцируют такие провоспалительные цитокины, как гамма-интерфероны и усиливают воспалительный компонент реакции. Гамма-интерфероны необходимы для элиминации возбудителя и тесно ассоциированы с гистопатологическими проявлениями. Часто выявляют небольшие агрегаты лимфоцитов и макрофагов, включающие апоптотические и гемофагоцитические клетки и другие проявления активации мононуклеарных фагоцитов. Лабораторные нарушения характери-

зуются тромбоцитопенией, лейкопенией, повышением уровней в крови печеночных аминотрансфераз.

Лабораторная диагностика. Могут быть исследованы тонкие мазки периферической крови на наличие скоплений небольших бактерий (морулы) внутри нейтрофилов (*рис. 3.20, 3.21 на вкл. Б*). Выявление морул позволило осуществить раннюю индикацию ГАЧ максимально у 62 % больных из Северной Америки на первой неделе заболевания. У больных из Европы частота позитивных результатов при обследовании аналогичных больных оказалась ниже. ПЦР позволяет выявлять *E. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60, однако такими возможностями обладают немногие лаборатории, а получение результатов в этом случае может затягиваться на несколько недель.

Серологическая диагностика в настоящее время — наиболее распространенный подход для подтверждения диагноза ГАЧ и МЭЧ. Методы включают реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ, *рис. 3.22–3.23 на вкл. Б*), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг, основанный на рекомбинантных белках (ИФА/иммуноблоттинг).

В целом эти методы высокочувствительны и достаточно специфичны. Уже на первом этапе изучения было установлено отсутствие у анаплазм и эрлихий общих антигенных детерминант с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой групп, коксиеллами Бернета и боррелиями Бургдорфера, что имеет существенное практическое значение в условиях наличия сочетанных природных очагов и общих переносчиков. Сероконверсия — лучший метод подтверждения на первой (25 % больных) и второй (75 %) неделях заболевания [Рудаков Н.В., 2017].

Однако определенные проблемы могут быть при диагностике больных с другими эрлихиозами (прежде всего дифференциация ГАЧ/МЭЧ), у больных с аутоиммунными заболеваниями, у больных с активной инфекцией вирусом Эпштейн-

Барр. У представителей семейства *Anaplasmataceae* имеются общие антигенные детерминанты, обусловливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри видов (геногрупп), что позволило в свое время диагностировать МЭЧ с использованием антигена *E. Canis* (*рис. 3.24 на вкл. Б*).

Часть сывороток крови больных пятнистой лихорадкой Скалистых гор (ПЛСГ) перекрестно реагировали в РНИФ с антигеном, полученным из инфицированной штаммом ГАЧ культуры клеток HL-60 [Ravyn M.D. et al., 1998]. С учетом значительного клинического сходства ПЛСГ и ГАЧ перекрестная реактивность в РНИФ может создавать определенные проблемы в верификации диагнозов этих инфекций, часто имеющих сопряженные очаги.

Для лабораторной диагностики ГАЧ и МЭЧ в России используют тест-системы ИФА. Для исследования используют парные сыворотки, взятые в динамике инфекционного процесса. Для выявления ДНК возбудителя в иксодовых клещах и пробах крови от больных используют двухраундную ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием амплифицированных фрагментов ДНК.

Профилактика. Профилактика ГАЧ и МЭЧ включает традиционные противоклещевые мероприятия в очагах, специфической профилактики не разработано. При выявлении инфицированности анаплазмами снятых с людей переносчиков может осуществляться превентивная терапия анаплазмозов препаратами тетрациклинового ряда (доксициклин).

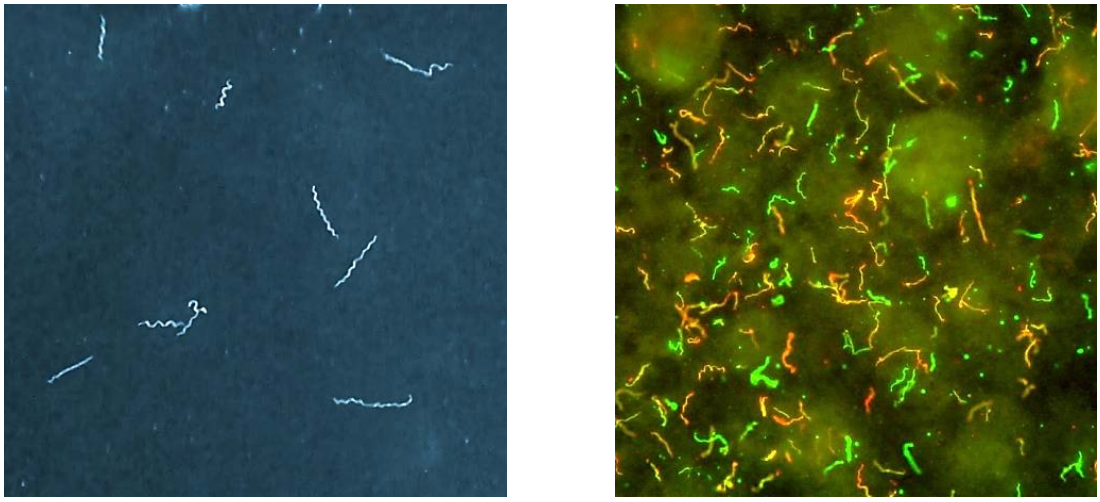
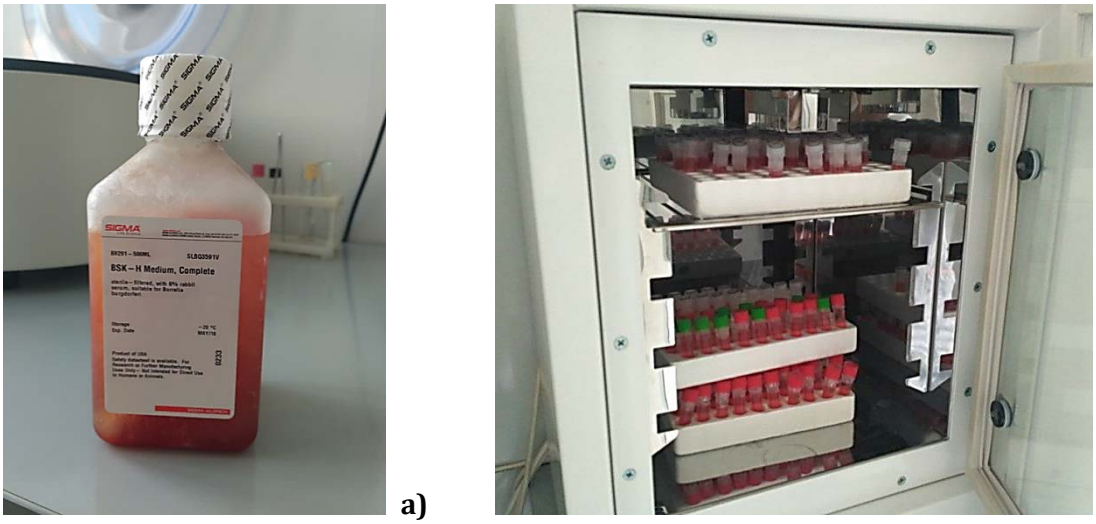


Рис. 2.1. Темнопольная (слева) и люминесцентная микроскопия боррелий



а) **б)**

Рис. 2.2. Культивирование бореллий:
а) среда BSK; б) культивирование в термостате



Рис. 2.3. Мигрирующая эритема при ИКБ
[https://2qm.ru/zdorove/bolezni-i-lechenie/kolcevaia-eritema-eritema-lechenie.html]



Рис. 2.4. Ламинарный бокс для выделения нуклеиновых кислот



Рис. 2.5. Амплификатор RotorGen 6000

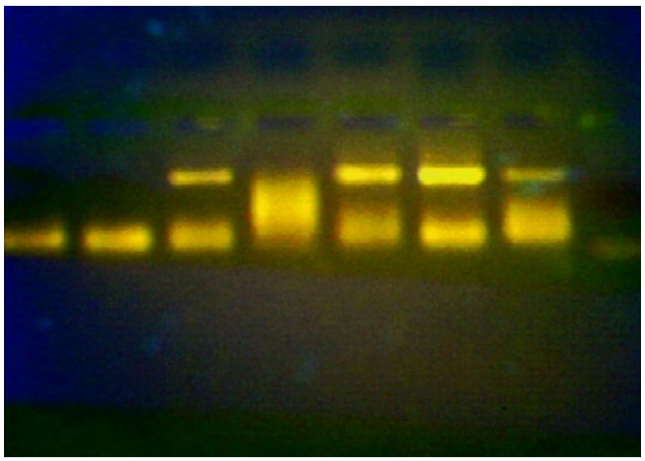


Рис. 2.6. Электрофорез в агарозном геле



Рис. 2.7. Люминесцентная микроскопия



Рис. 2.8. ИФА-диагностика иксодовых клещевых боррелиозов

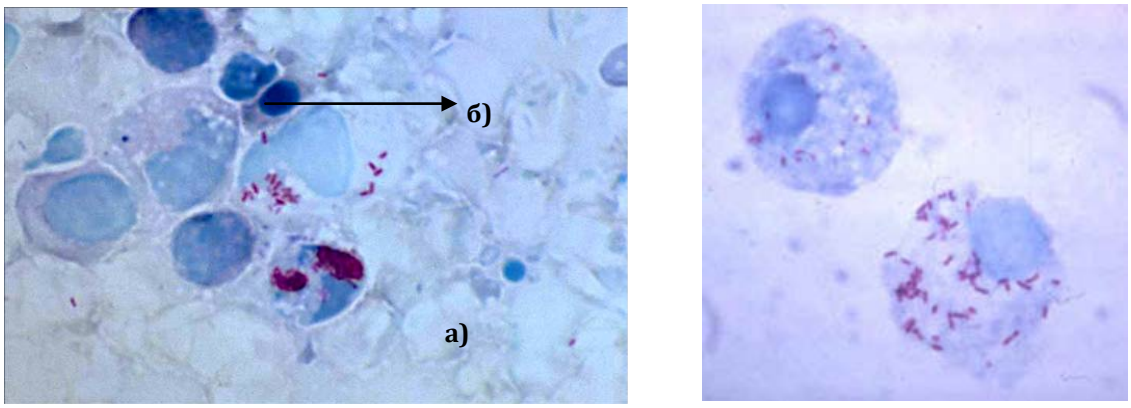


Рис. 3.1. Морфология риккетсий. Окраска по методу Здродовского: а) цитоплазма клеток — в голубой цвет; б) ядра — в синий

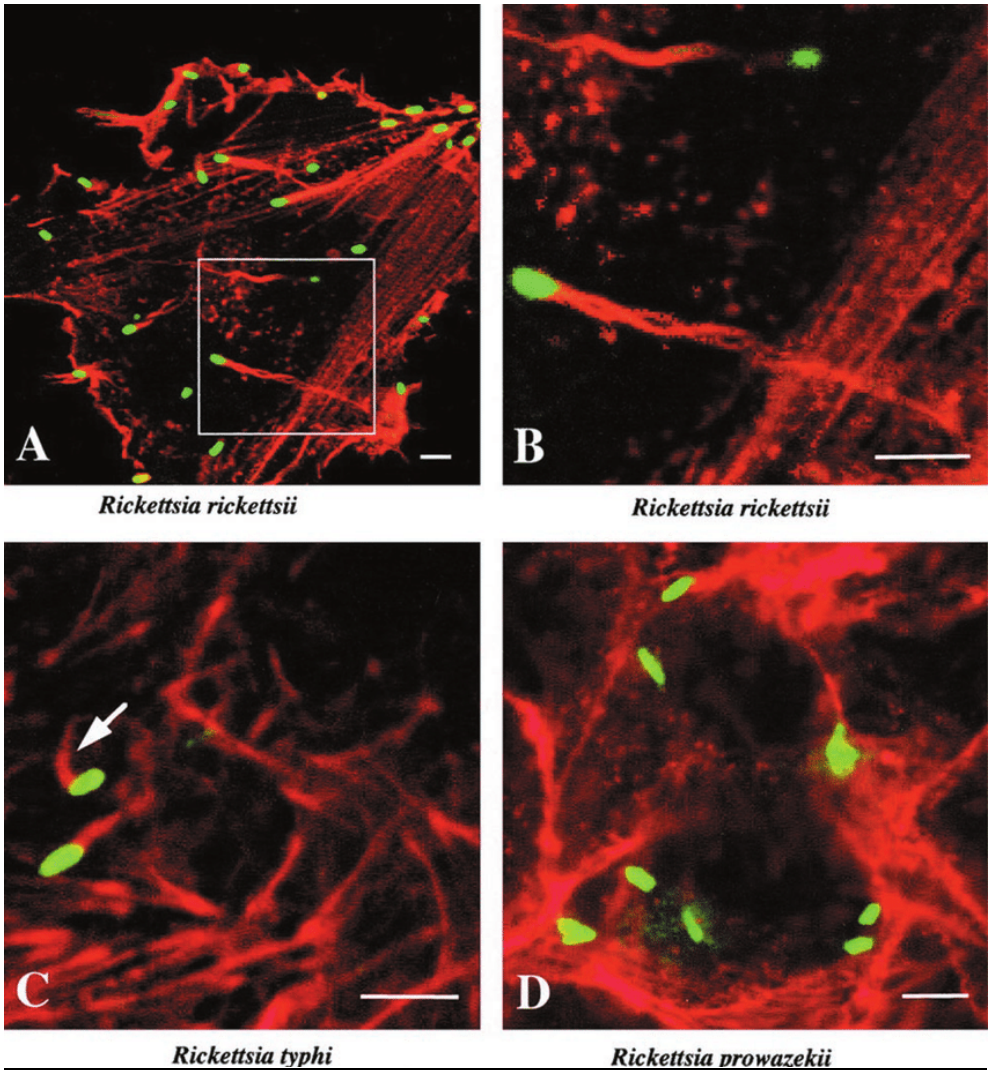


Рис. 3.2. Актиновые хвосты, образованные Rickettsia (A–C). Флуоресцентная микроскопия инфицированных риккетсиями клеток Vero, помеченных на актин (красным) и Rickettsia (зеленым). D – отсутствие актиновых хвостов у *R. prowazekii* [https://www.researchgate.net/figure/Actin-tails-formed-by-Rickettsia-spp-Fluorescence-microscopy-of-Rickettsia-infected-Vero_fig14_11627170]

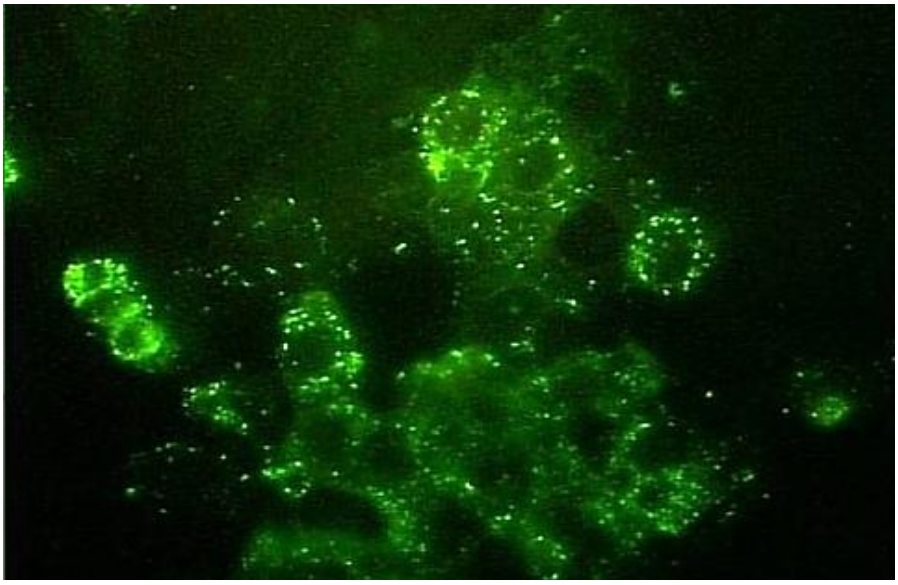


Рис. 3.3. Морфология риккетсий (окраска методом флюоресцирующих антител)



Рис. 3.4. Основные формы риккетсий по П.Ф. Здродовскому и Е.М. Голиневич (1972)



Рис. 3.7. Электронограмма ультратонкого среза *R. sibirica* (по В. Л. Попову)

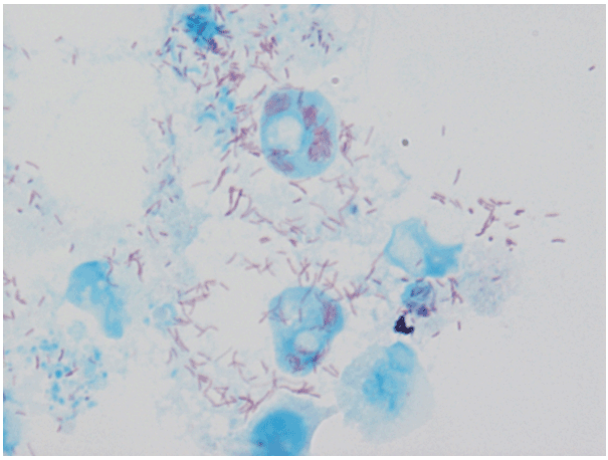


Рис. 3.8. R. conorii в культуре клеток Vero [https:// commons. wikimedia. org/wiki/File: Rickettsia_conorii_in_Vero.gif]



Рис. 3.10. Клещи рода Dermacentor – резервуар риккетсий
(D. nuttalli, D. marginatus, D. silvarum, слева направо)



Рис. 3.11. Коричневый собачий клещ Rhipicephalus sanguineus
[https://www.pestguides.com/brown-dog-tick-rhipicephalus-sanguineus/]



Рис. 3.12. Синдром TIBOLA/ DEBONEL/ SENLAT (Parola P. et al., 2009)

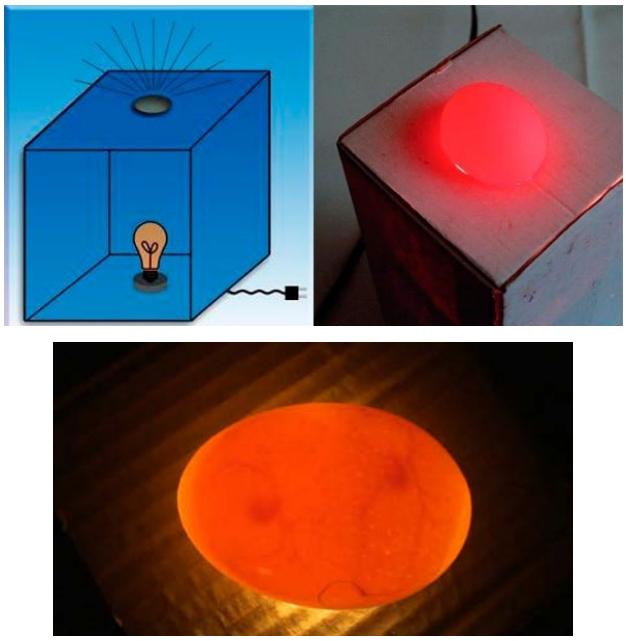


Рис. 3.14. Овоскоп и овоскопия куриных яиц

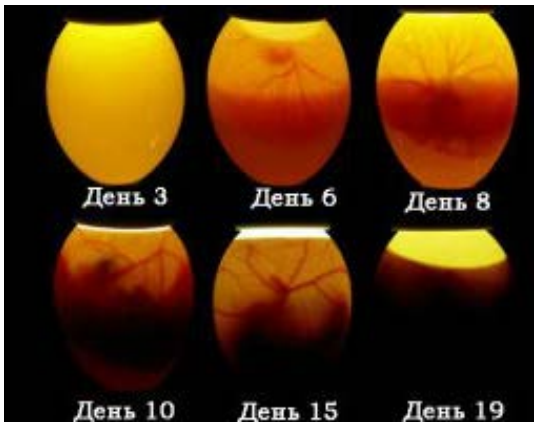


Рис. 3.15. Стадии инкубации куриных эмбрионов



Рис. 3.17. Реакция связывания комплемента

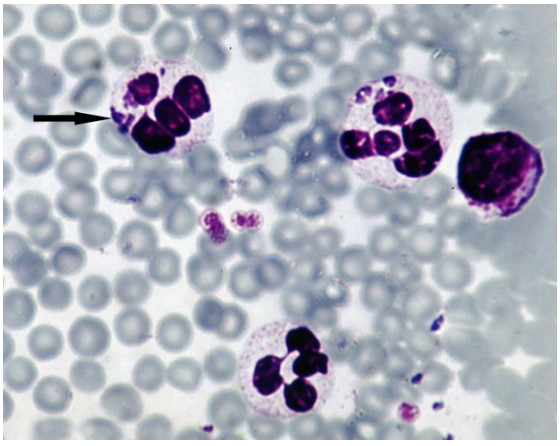


Рис. 3.20. Anaplasma phagocytophilum в клетках крови овец (морулы)

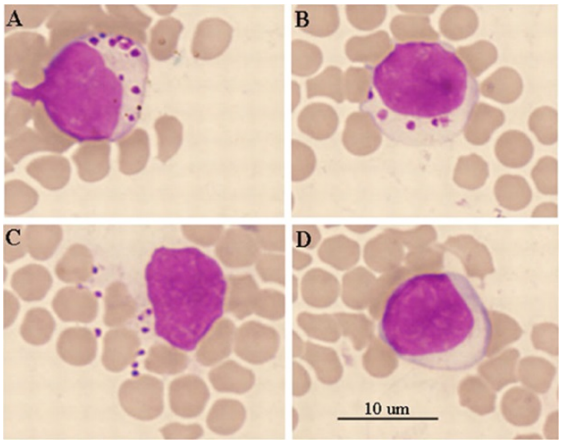


Рис. 3.21. Anaplasma bovis в моноцитах (окраска по Гимза)

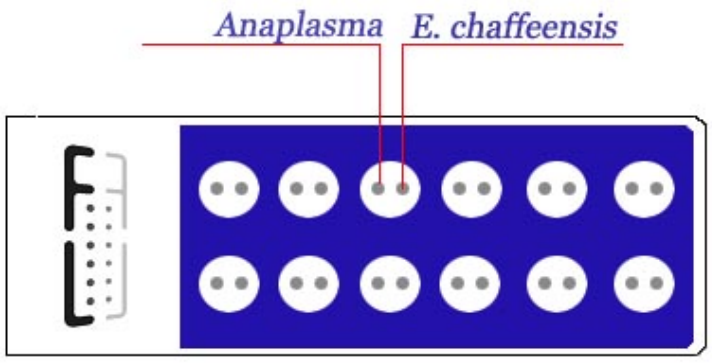


Рис. 3.22. Слайд-антигены анаплазм для РНИФ

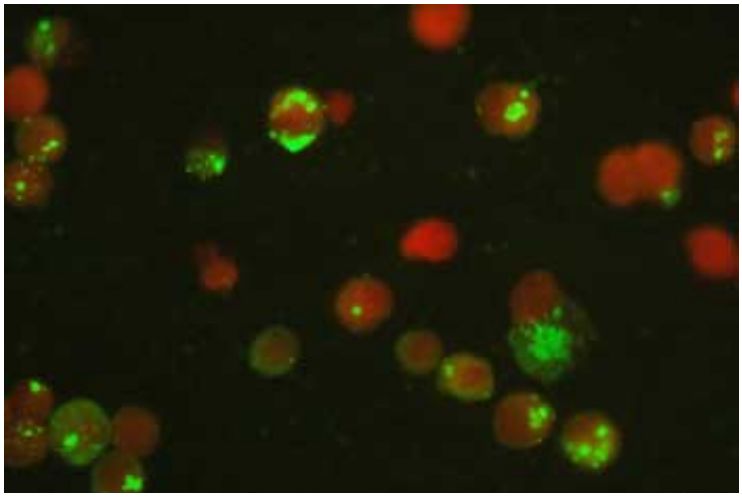


Рис. 3.23. Выявление анаплазм в РНИФ (зеленая флюоресценция в клетках)

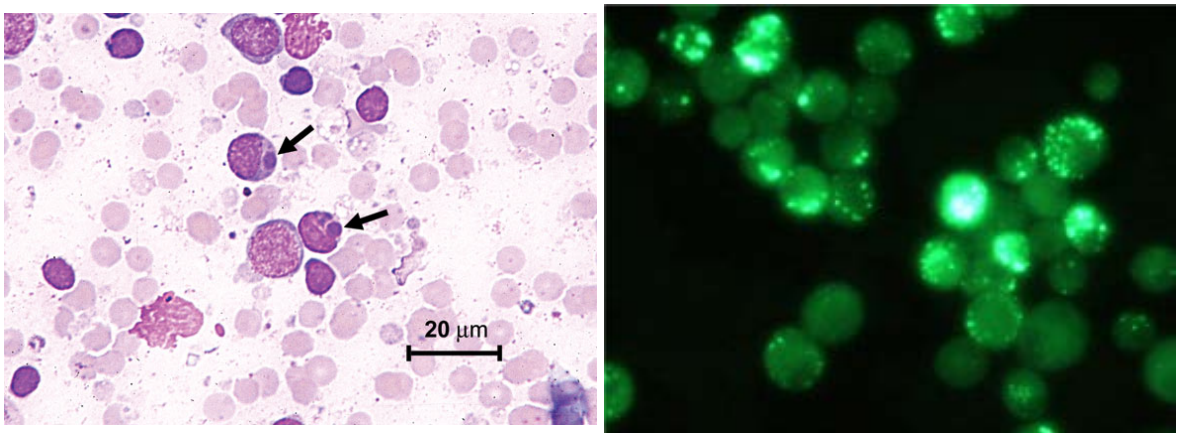


Рис. 3.24. Выявление морул *Ehrlichia chaffeensis* при световой (слева) и люминесцентной (справа) микроскопии

Часть IV. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАРАЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ КЛЕЩЕВЫМИ ТРАНСМИССИВНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННЫХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ

Наличие сочетанных природных очагов КТИ увеличивает риск заражения людей одновременно несколькими патогенами: вирусом КЭ, боррелиями, риккетсиями, анаплазмами и эрлихиями. Это усложняет диагностику и профилактику инфекций, передающихся иксодовыми клещами, и требует комплексного подхода.

В санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами» уточнены современные подходы к лабораторной диагностике и профилактике всего комплекса КТИ с учетом риск-ориентированного подхода, однако не конкретизированы критерии для дифференциации территорий по риску заражения населения возбудителями КТИ. Вместе с тем эпидемиологическое районирование территорий по риску заражения населения возбудителями является основой дифференцированного подхода к профилактике КТИ, прежде всего для определения оптимальных объемов и направлений профилактических мероприятий [Ястребов В.К., Хазова Т.Г., 2012].

Основные принципы дифференциации территорий по риску инфицирования населения возбудителями КТИ были разработаны в результате исследований, выполненных в Омском НИИ природно-очаговых инфекций преимущественно в отношении отдельных нозологических форм — КЭ и КР [Бусыгин Ф.Ф., Пригородов В.И., 1985; Рудаков Н.В., 1994; Ястребов В.К. и др., 1996 и др.] Однако к настоящему времени существенно изменились как методы лабораторных исследований снятых переносчиков и других компонентов паразитарной системы природных очагов КТИ (ИФА, ПЦР), так и подходы к их

комплексной лабораторной диагностике и профилактике, что нашло отражение в СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами».

1. Алгоритм проведения лабораторно-диагностических мероприятий в условиях сочетанности природных очагов [Рудаков Н.В. и др., 2014]

Установлено широкое распространение сочетанных природных очагов различных инфекций с трансмиссивным механизмом передачи, что увеличивает риск заражения людей одновременно несколькими клещевыми патогенами, усложняется лабораторная диагностика, требуется разработка комплексного подхода к проведению профилактических мероприятий.

1.1. Выявление больных КТИ и лиц с подозрением на эти заболевания проводится медицинскими работниками организаций, осуществляющих медицинскую деятельность, и иных организаций (далее — медицинские работники организаций), а также лицами, имеющими право на занятие частной медицинской практикой и получившими лицензию на осуществление медицинской деятельности в установленном законодательством порядке:

– при оказании всех видов помощи;

– при проведении медицинских осмотров;

– при проведении предварительных (при поступлении на работу) и периодических профилактических медицинских осмотров населения;

– при проведении лабораторных исследований биологического материала от людей;

– при оказании медицинской помощи на дому.

1.2. При обращении человека за медицинской помощью по поводу присасывания клеща медицинские работники обязаны оказать помощь по удалению клеща, собрать эпидемиологический анамнез и проинформировать пострадавшего о необходимости исследования удаленного клеща на зараженность возбу-

дителями инфекций и при необходимости проведения экстренной профилактики.

1.3. При обращении за медицинской помощью человека с симптомами какой-либо из инфекций, переносимых клещами, медицинскими работниками принимаются меры по экстренной госпитализации человека в инфекционное отделение вне зависимости от тяжести заболевания на момент первичного осмотра.

1.4. Диагностика КТИ осуществляется клиническими и лабораторными методами.

1.5. Клиническая диагностика проводится на основании анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, жалоб, симптомов, данных осмотра с учетом возможности стертых, атипичных форм заболевания.

1.6. При сборе эпидемиологического анамнеза медицинские работники устанавливают (с указанием места и времени) наличие данных о присасывании клеща, о посещении природных и антропургических очагов КТИ, прививочный анамнез, подтвержденный отметками в прививочном сертификате или в медицинских документах по учету профилактических прививок установленной формы, а также данных об экстренной иммунопрофилактике, антибиотикопрофилактике, исследовании снятых с пациентов клещей на наличие в них возбудителей инфекций.

1.7. С целью своевременного и эффективного проведения специфических профилактических мероприятий большое значение имеет экспресс-диагностика различных патогенов в снятом переносчике (в течение 3 суток от момента присасывания). Для этих целей применяются методы обнаружения ДНК или антигенов возбудителей ряда инфекций.

Для выявления антигена вируса КЭ в клещах применяется метод ИФА или ПЦР, боррелии, анаплазмы, эрлихии, бабезии и риккетсии группы КПЛ выявляют при помощи ПЦР с различными наборами праймеров.

Если клещ не сохранился или не подлежит исследованию вследствие неправильного сохранения, с целью ранней инди-

кации возбудителей инфекций в организме пациента может быть исследована кровь или биоптат из места присасывания клеща методом ПЦР. В случае получения положительного результата, показано проведение экстренных профилактических мероприятий (введение специфического иммуноглобулина, антибиотикопрофилактика). Если результат исследований отрицательный, может быть проведено повторное исследование сыворотки крови с интервалом 7–10 дней.

2. Дифференциальная лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами

2.1. Лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, осуществляется в соответствии с действующими нормативными документами. Тест-системы, используемые для лабораторной диагностики, должны быть разрешены к применению в установленном порядке. Исследования на присутствие возбудителя КЭ в материале от людей и клещей с использованием лабораторных методов (ПЦР, ИФА и другие) без выделения возбудителя могут проводиться в лабораториях, имеющих разрешительные документы на работу с микроорганизмами III группы патогенности.

2.2. Материалом для серологического и молекулярно-биологического исследования являются кровь, плазма, сыворотка крови, спинномозговая жидкость больных, биоптат кожи, пунктат лимфатических узлов, синовиальная жидкость, иксодовые клещи.

2.3. Выраженное сходство клинико-эпидемиологических проявлений ряда инфекций различной этиологии, передающихся иксодовыми клещами, затрудняет их дифференциальную диагностику.

Нами разработана схема лабораторного обследования больных, госпитализированных с подозрением на «клещевые» инфекции (*табл. 4*).

Таблица 4

Схема обследования больного на клещевые инфекции

Стадия болезни	Исследуемый материал	Лабораторные методы	
		Выявление Аг/ДНК	Выявление антител
Инкубационный период	Биоптат с места присасывания клеща, кровь	ИФА (Аг ВКЭ) ПЦР	–
Острый период	Кровь, спинномозговая жидкость, биоптат кожи	ИФА (Аг ВКЭ) ПЦР	ИФА IgM
Диссеминированная инфекция, органная патология	Кровь, спинномозговая жидкость	ПЦР	ИФА IgM ИФА IgG РНИФ (риккетсиозы)
Хроническая инфекция	Кровь	ПЦР	ИФА IgG

3. Лабораторная диагностика КЭ

3.1. Материалом для вирусологического и серологического исследования являются кровь, плазма, сыворотка крови, спинномозговая жидкость больных, мозг погибших людей.

3.2. Для обследования больных с подозрением на клещевой энцефалит могут быть использованы следующие методы лабораторной диагностики:

– вирусологический — основанный на выделении вируса клещевого энцефалита путем заражения белых мышей и клеточных культур;

– молекулярно-генетический (ПЦР) – основанный на выявлении РНК вируса клещевого энцефалита;

– серологические (ИФА) – основанные на выявлении антител классов иммуноглобулинов M и G.

3.3. При подозрении на клещевой энцефалит кровь и спинномозговую жидкость следует забирать в первые дни заболевания (6–7 дней) до начала лечения специфическим иммуноглобулином. Для серологического исследования вторую порцию крови получают через 10–14 дней после взятия первой. В некоторых случаях требуется исследование 3 и 4 сыворотки. В случае летального исхода исследуют суспензии мозговой

ткани, взятой из различных отделов головного, а также шейного и грудного отделов спинного мозга. Вскрытие необходимо проводить не позднее 6–12 часов после смерти.

3.4. На практике диагноз КЭ, как правило, устанавливается при четырехкратном нарастании титра вирусоспецифических иммуноглобулинов в парных сыворотках.

Ранние иммуноглобулины класса IgM в сыворотке пациентов выявляются, начиная с первых дней после начала заболевания. Наибольшей концентрации IgM достигают в первые 10 дней болезни. Даже однократное определение высокой концентрации вирус специфических иммуноглобулинов класса IgM следует считать достоверным свидетельством в пользу клинического диагноза КЭ. Антитела класса IgG появляются, начиная со второй недели от начала заболевания и в максимальных титрах могут сохраняться в течение 2–6 месяцев. Однако, следует учитывать у части больных наличие серонегативных форм заболевания, связанных с инфицированием антигенно-дефектными штаммами вируса КЭ. У данной группы больных вирусоспецифические антитела либо отсутствуют, либо выявляются в низких концентрациях. Следует также учитывать возможность выявления уровня антител в низких титрах в течение длительного времени у вакцинированных лиц. Поэтому для подтверждения диагноза рекомендуется применение высокочувствительного ПЦР-анализа с целью определения РНК вируса КЭ. Обнаружение вирусной РНК при КЭ в образцах сыворотки крови и ликвора зависит от сроков заболевания и коррелирует с уровнем специфических антител IgM и IgG. Выявление РНК вируса КЭ может служить для диагностики серонегативных форм КЭ, затяжной реконвалесценции, прогноза второй волны лихорадки КЭ и возможности хронизации процесса.

4. Специфическая вакцинопрофилактика КЭ

4.1. Вакцинация против КЭ является важнейшим звеном профилактики этой инфекции.

4.1.1. Иммунопрофилактика КЭ проводится по эпидемиологическим показаниям и поэтому при определении объемов охвата населения прививками следует обязательно учитывать степень риска заражения КЭ на конкретной территории субъекта РФ, т.е. отнесение ее к эпидемиологической зоне высокого, среднего или низкого риска заражения. курс вакцинации и одну (или более) ревакцинацию.

В соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» в редакции Изменения № 1, утвержденного постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.11.2015 № 78 (пункт 6.3.1) на административных территориях эндемичных (энзоотичных) по КВЭ должна быть проведена вакцинация против КВЭ с охватом не менее 95 % детского населения.

Также вакцинацией против КВЭ должно быть охвачено не менее 95 % взрослого населения, проживающего на данной территории по виду деятельности или роду занятий, связанных с пребыванием в природных стациях, в том числе лица, занятые в:

– сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, по выемке заготовительные (лесозаготовительных), промысловых, геологических, изыскательских, экспедиционных, дератизационных, дезинсекционных работах;

– расчистке и благоустройству леса, перемещении грунта, зонах отдыха и оздоровления населения.

4.1.2. Лица, проживающие на неэндемичных территориях, но выезжающие на эндемичные (энзоотичные) по КЭ территории с целью отдыха, туризма, работы на дачных участках, должны быть привиты от КЭ.

4.1.3. Лица, работающие с живыми культурами вируса клещевого энцефалита, не допускаются к работе без законченного курса вакцинации от КЭ.

4.1.4. Привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и одну (или более) ревакцинацию.

4.1.5. Хранение и транспортировка медицинских иммунобиологических препаратов на всех этапах должны осуществляться с соблюдением санитарных правил.

4.1.6. Профилактические прививки против КЭ, а также случаи необычных реакций и осложнений после них, подлежат обязательной регистрации и учету по месту их проведения в лечебно-профилактических, детских, образовательных, общеобразовательных и других организациях, независимо от организационно-правовой формы, а также лицами, занимающимися частной медицинской практикой.

4.1.7. Экстренное извещение на необычную реакцию, осложнение после прививки против КЭ передается в течение 12 часов в органы и учреждения Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации, обеспечивающие учет и регистрацию инфекционных и паразитарных болезней на данной территории.

4.1.8. В лечебно-профилактических и других организациях, где осуществляются профилактические прививки, проводят учет населения, подлежащего профилактическим прививкам.

4.1.9. Факт проведения профилактической прививки или отказа от нее фиксируется в медицинских документах постоянного хранения.

4.1.10. Вакцинопрофилактику против КЭ проводят круглогодично в соответствии с медицинскими показаниями и противопоказаниями разрешенными в установленном порядке в Российской Федерации вакцинами и в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям.

4.1.11. Все противоклещевые вакцины взаимозаменяемы, при смене одного препарата на другой интервал между вакцинацией и ревакцинацией, а также между прививками при ревакцинации должен соответствовать сроку, указанному в инструкции препарата, которым проведена последняя прививка.

4.1.12. Минимальный возраст вакцинируемых регламентирован инструкцией по применению препарата. На территориях

эндемичных по КЭ массовую вакцинопрофилактику рекомендуется начинать детям с 4 летнего возраста. Максимальный возраст вакцинируемых не регламентирован.

4.1.13. При нарушении курса вакцинации (отсутствии документально подтвержденного полноценного курса) необходимо проводить серологическое исследование крови на напряженность постпрививочного иммунитета; при обнаружении в сыворотке крови обследуемого антител к вирусу КЭ (IgG) в защитном титре (1:100 и более) следует продолжить курс вакцинации; при отсутствии защитного титра антител у ранее привитого или отсутствии возможности проведения данных исследований — проводится вакцинация по первичному курсу.

5. Экстренная профилактика КЭ

5.1. Для экстренной профилактики используют человеческий иммуноглобулин против КЭ. Препарат вводят лицам: непривитым против КЭ, получившим неполный курс прививок, имеющим дефекты в вакцинальном курсе, не имеющим документального подтверждения о профилактических прививках.

5.1.1. Иммуноглобулинопрофилактика проводится в лечебно-профилактических организациях, определяемых органами управления здравоохранением муниципальных образований.

5.1.2. Введение человеческого иммуноглобулина против КЭ рекомендуется не позднее четвертого дня после присасывания клеща. Возможно повторное применение препарата по истечении месяца после предыдущего введения иммуноглобулина.

5.1.3. Для решения вопроса о необходимости назначения экстренной профилактики необходимо проведение исследований клещей, снятых с пациентов на наличие в них антигена вируса клещевого энцефалита методом иммуноферментного анализа (ИФА) или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

5.1.4. Сертифицированный иммуноглобулин против КЭ вводят в соответствии с указаниями, приведенными в инструкции по применению.

6. Лабораторная диагностика ИКБ

Лабораторная диагностика боррелиозной инфекции включает ряд тестов, как прямых (микроскопический, культуральный и ПЦР методы), так и непрямых — серологических (иммунофлуоресцентный, иммуноферментный, иммунный блоттинг) — методов.

6.1. Прямые микроскопические методы исследований позволяют обнаружить боррелии в различных материалах: спинномозговая жидкость, кровь, синовиальная жидкость, биоптаты тканей. Микроскопические методы позволяют определить морфологию возбудителя, но не его биологические свойства. При микроскопии биоптатов тканей используется метод импрегнации серебром. Может использоваться электронная или флуоресцентная микроскопия. Концентрация боррелий в тканях очень низкая, поэтому микроскопические методы не позволяют обнаружить их в исследуемом материале. Низкая диагностическая ценность прямой микроскопии ограничивает ее широкое применение у больных.

6.2. Изоляция возбудителя возможна путем культивирования на специальных средах (BSK-II) из любого биологического материала (крови, ликвора, внутрисуставной жидкости и т. д.), но из-за малой его концентрации в органах и тканях и трудностей выращивания до сих пор не имеет широкого практического применения, хотя и привлекает внимание исследователей. По данным зарубежных авторов культуральный кожный тест обеспечивает подтверждение активной инфекции у 88 % пациентов с клинически диагностированной мигрирующей эритемой. Выделение же спирохет из крови удается лишь у 3–10, ликвора — у 15–20, внутрисуставной жидкости — 20–25 % обследованных.

6.3. В последние годы все большее значение в диагностике инфекционных заболеваний придается ПЦР, являющейся прямым доказательством наличия в крови больных ДНК возбудителя. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью. Он необходим не только для диагностики самого заболевания, но и выявления фазы патологического процесса,

является ориентиром для проведения адекватного лечения и контроля его эффективности.

6.4. Наиболее широкое распространение из лабораторных методов получила серодиагностика. Характеризуя серологические реакции, применяемые для диагностики ИКБ, несмотря на их различные варианты, в конечном итоге они сводятся к обнаружению специфических антител IgM и IgG классов. Достоверным лабораторным подтверждением диагноза считается не менее чем 4-кратное нарастание титров антител при исследовании парных сывороток, полученных с интервалом не менее 3–4 недель. С целью более раннего подтверждения диагноза и своевременного проведения этиотропной терапии предложена схема проведения лабораторной диагностики клещевых инфекций у лиц, заболевших после присасывания клеща. Обязательным является двукратное серологическое обследование каждого больного: первая проба — в начале заболевания (при поступлении в стационар), вторая — через 14–20 дней.

6.5. Наряду с распространенными иммуноферментными и иммуно-флуоресцентными методами используется иммуноблот, позволяющий одновременно определять антитела к нескольким антигенам, что делает его в определенных условиях более привлекательным.

6.6. Образование IgM предшествует появлению IgG. На ранних стадиях уровень антител в крови больных повышается достаточно медленно, что является особенностью боррелиозной инфекции, а чувствительность серологических тестов не позволяет выявить в это время их низкое количество. В острой стадии у пациентов с мигрирующей эритемой антитела обнаруживаются в 20–30 % случаев, при безэритемной форме положительные результаты наблюдаются несколько чаще. По мере прогрессирования заболевания возрастает число сероположительных результатов. Наиболее активно выработка антител класса G происходит при диссеминации возбудителей, а также у пациентов с хроническим течением ИКБ.

6.7. Чувствительность РНИФ позволяет принимать за положительных результат разведение сыворотки 1 : 40 и выше. При обнаружении в сыворотке крови диагностически значимых титров антител, или их 4-кратное нарастание (что, к сожалению, бывает не более чем в 5 % случаев) – результат оценивается как положительный, подтверждающий боррелиозную инфекцию. С помощью РНИФ достаточно трудно оценить эффективность проведенного этиотропного лечения, т.к. даже после элиминации возбудителей титры специфических антител сохраняются на прежнем уровне относительно долго (3–6 месяцев). Часто у переболевших, у которых в начале заболевания результат РНИФ расценивался как отрицательный, затем регистрируется нарастание титров антител, что не связано с персистенцией возбудителя, а является результатом запаздывания иммунного ответа.

6.8. Использование для ИФА рекомбинантных антигенов обусловливает высокую степень специфичности теста. Преимущество ИФА перед РНИФ заключается в возможности объективной оценки полученных результатов. По нашим данным чувствительность РНИФ при определении суммарных антител составила 74,0 ± 3,1 %, специфичность 56,4 ± 3,5 %. В ИФА при определении антител класса G и M чувствительность составила 85,3 ± 2,5 и 76,4 ± 3,0 %, а специфичность — 63,5 ± 3,4 и 84,3 ± 2,6 % соответственно. Таким образом, метод РНИФ с использованием корпускулярного антигена оказался менее специфичным ($p<0,05$) и менее чувствительным ($p<0,05$), чем ИФА с использованием рекомбинантных антигенов. Таким образом, в настоящее время именно эти две реакции являются основными методами в серологической диагностике ИКБ.

Определение антител к белкам боррелий является основным способом лабораторной диагностики ИКБ. Интерпретация результатов серологического исследования при отсутствии эпидемиологического анамнеза и стертой клинической картине заболевания существенно осложняется. Кроме того, жители эндемичных по ИКБ территориям нередко являются серопози-

тивными, поэтому частота обнаружения антител в крови пациентов может быть значительной. По нашим данным до 20–40 % заболевших клещевыми инфекциями имеют положительные результаты РНИФ к боррелиям. В этой связи необходимо проведение подтверждающих тестов для установления истинного диагноза.

6.9. Метод иммунного блоттинга (Western-blot) позволяет определить наличие специфических антител к определенным специфическим белкам возбудителя. Метод иммунного блоттинга — высокоинформативный метод обнаружения антител, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с методами ИФА и РНИФ. Преимущество метода состоит в определении наличия специфических антител к определенным антигенам возбудителя.

7. Экстренная антибиотикопрофилактика ИКБ

Применение антибиотиков в инкубационном периоде, когда количество боррелий еще невелико, основано на том, что в этот период возможен превентивный прием препаратов в дозах и курсами значительно меньшими, чем при развившейся клинической форме. В качестве профилактических препаратов чаще применяются антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклин, вибрамицин). Предлагаются, особенно в педиатрической практике, пенициллины — ампициллин, ретарпен, бициллин. Схемы предлагаются разные, но чаще рекомендуется назначать препараты в обычных дозах в течение 3–5 дней. Вместе с тем бесконтрольное введение антибиотиков всем пострадавшим от нападения клещей (в том числе и не переносчиков ИКБ), а у некоторых лиц подобные эпизоды могут иметь место несколько раз в течение сезона, таит само по себе риск ущерба здоровью. В связи с этим до начала лечения требуется определить вид каждого снятого с пациента клеща и установить его инфицированность. Для выявления спирохет рекомендуется прямая микроскопия витальных препаратов в темном поле либо фиксированных мазков кишечника снятого переносчика, где

вероятность их обнаружения выше. Для осуществления антибиотикопрофилактики предлагаются различные организационные подходы, суть которых сводится к созданию сезонных пунктов профилактики ИКБ, куда обращаются за помощью жители, пострадавшие от нападения клещей, и где осуществляется весь вышеперечисленный комплекс диагностических и профилактических мероприятий.

8. Лабораторная диагностика и профилактика других бактериальных инфекций, передающихся иксодовыми клещами

8.1. Возбудители «новых» КТИ в России: анаплазмы (*Anaplasma phagocytophilum* — возбудитель ГАЧ), эрлихии (*Ehrlichia muris* — возбудитель МЭЧ), бартонеллы (идентифицированы патогенные для человека *Bartonella grahamii* и *B. taylorii*), риккетсии (*Rickettsia heilongjiangensis, R. helvetica, R. aeschlimannii, R. slovaca, R. raoultii и R. tarasevichiae*).

Можно считать доказанным распространение возбудителя ГАЧ в России в пределах всего ареала клещей *Ixodes persulcatus*, с возможными эпидемическими проявлениями очагов этой инфекции. Несомненна необходимость дифференциации случаев ГАЧ от других распространенных клещевых инфекций – прежде всего с клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами и риккетсиозами. ПЦР позволяет выявлять *A. phagocytophilum* в крови в острую фазу до применения антибиотиков максимально у 67 % больных.

8.2. Серологическая диагностика в настоящее время — наиболее распространенный подход для подтверждения диагноза ГАЧ и МЭЧ. В настоящее время созданы диагностические тест-системы, предназначенных для обнаружения антител классов M и G к возбудителям ГАЧ и МЭЧ методом ИФА.

8.3. Лабораторная диагностика риккетсиозов включает выделение возбудителя, определение его антигенов и ДНК, выявление антител к риккетсиям соответствующих видов, чаще осуществляется с использованием серологических и молекулярно-

генетических (ПЦР, рестрикционный анализ, секвенирование) методов. В настоящее время для серологической диагностики клещевого риккетсиоза применяют следуюшие лабораторные тесты: реакция связывания комплемента (РСК), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА).

Базовым методом серологической диагностики клещевого риккетсиоза в настоящее время остается реакция связывания комплемента (РСК). Рекомендуется использовать РСК для текущей диагностики, с обязательным исследованием парных сывороток. Комплементсвязывающие антитела у большинства заболевших выявляются в крови к концу 2-й недели заболевания в невысоких титрах. Максимальный уровень антител отмечается на 25–28-й день. Диагностическим титром является положительная реакция сыворотки с разведения 1 : 40 и выше. Коммерческий цельнорастворимый антиген *R. sibirica* для РСК обладает высокой групповой специфичностью и низкой чувствительностью (выявляет антитела примерно у половины больных с диагнозом «клещевой риккетсиоз»), особенно в ранней фазе заболевания. Кроме того, стандартная методика РСК выявляет суммарные антитела без дифференциации по классам иммуноглобулинов.

Основанием для постановки диагноза служат результаты реакций, указывающие на появление 4-кратного и более нарастания титра специфических антител в процессе инфекционного заболевания.

Реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) считается «золотым стандартом» серологической диагностики риккетсиозов, основанном на использовании корпускулярных антигенов риккетсий. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет выявлять IgM- и IgG-антитела как вместе, так и раздельно, в зависимости от применяемых коньюгатов. Рекомендуется использовать РНИФ с дифференциацией антител по классам иммуноглобулинов как для ранней, так и ретроспективной диагностики клещевого

риккетсиоза. В РНИФ антитела у большинства заболевших выявляются с 10–14-го дня заболевания в титрах 1:20–1:800. Максимальный уровень антител отмечается на 21–30-й день — 1:800–1:3200.

Иммуноферментный анализ (ИФА) также применяют для серодиагностики риккетсиозов группы КПЛ. По чувствительности и специфичности ИФА сопоставим с РНИФ, однако, имеет некоторые преимущества для выявления антител в низких титрах (в период поздней реконвалесценции), что можно использовать при ретроспективном эпидемиологическом анализе.

9. Неспецифическая профилактика бактериальных клещевых инфекций

9.1. Неспецифическая профилактика клещевых инфекций включает следующие мероприятия:

– экстренная профилактика,

– мероприятия в очагах,

– меры индивидуальной противоклещевой защиты,

– гигиеническое воспитание населения.

9.2 Экстренная антибиотикопрофилактика — это лечение инфекции антибиотиками в инкубационном периоде в дозах и курсами значительно меньшими, чем при уже развившихся клинических проявлениях.

9.2.1. Экстренная антибиотикопрофилактика ИКБ, КР, ГАЧ и МЭЧ проводится в лечебно-профилактических организациях, определяемых органами управления здравоохранением муниципальных образований.

9.2.2. Антибиотикопрофилактику следует начинать в максимально ранний срок, прошедший от момента присасывания клеща. Экстренная антибиотикопрофилактика ИКБ, КР, ГАЧ и МЭЧ осуществляется строго индивидуально в случаях, когда точно установлено, что присосавшийся клещ инфицирован соответствующим возбудителем (возбудителями).

9.3. Мероприятия в очагах

9.3.1. Противоклещевая обработка очаговых территорий с помощью акарицидных средств проводится по эпидемиологическим показаниям на участках высокого риска заражения людей клещевыми инфекциями.

9.3.2. Обработка сельскохозяйственных животных против клещей осуществляется препаратами, регламентированными к применению нормативными документами Россельхознадзора. Обработка крупного рогатого скота проводится ветеринарной службой, в соответствии с действующими инструкциями.

9.3.3. Наземная противоклещевая обработка и мероприятия по расчистке и благоустройству территорий в местах летнего отдыха детей и размещения оздоровительных учреждений являются обязательными.

9.3.4. Мероприятия по борьбе с иксодовыми клещами проводят в соответствии с общими требованиями к проведению дезинсекционных мероприятий в природных очагах инфекционных заболеваний.

9.3.5. Для уничтожения иксодовых клещей применяют акарицидные средства, имеющие свидетельство о государственной регистрации, сертификат соответствия (декларацию о соответствии) и инструкцию (методические указания) по применению.

9.3.6. Обработку природных биотопов акарицидными средствами короткого остаточного действия проводят за 3–5 дней до наступления эпидемического сезона или заезда людей на опасную территорию.

9.3.7. После проведения акарицидных обработок (через 3–5 дней) проводится контроль их эффективности, который необходимо повторить через 15–20 дней. Обработка считается эффективной, если численность переносчиков не превышает 0,5 особей на 1 флаго/км. При более высокой численности клещей обработку следует повторить. При использовании современных быстроразрушающихся в окружающей среде акарицидов на большинстве эндемичных территорий требуется проведение

двух и более обработок территорий эпидемиологически значимых объектов за один сезон.

9.3.8. Необходимо проводить благоустройство лесных массивов, в том числе санитарные рубки и удаление сухостоя, валежника и прошлогодней травы, прореживание кустарника, уничтожение свалок бытового и лесного мусора. Участки территории, наиболее часто посещаемые людьми, необходимо оградить от проникновения домашних и диких животных, которые могут занести клещей. Особое внимание необходимо уделять парковым дорожкам, детским площадкам, кладбищам и другим местам массового пребывания людей, где травяная растительность должна быть скошена.

9.3.9. Дератизационные мероприятия направлены на уменьшение численности прокормителей клещей (диких грызунов) и с целью предотвращения заноса переносчика на обработанные участки.

10. Меры индивидуальной противоклещевой защиты

10.1. На территориях, эндемичных по иксодовым клещевым инфекциям, первостепенное значение имеет индивидуальная противоклещевая защита населения, которая включает в себя:

10.1.1. Применение защитной одежды. В качестве защитной одежды используются специальные противоклещевые костюмы. При этом защитный эффект обусловлен химическими (обработка акарицидами, акаро-репеллентами) и/или механическими (специальные ткани, конструкция) факторами. Подгонка обычной одежды производится так, чтобы предотвратить проникновение клещей на тело человека и облегчить быстрый осмотр (одежда должна быть однотонной и светлой, брюки следует заправлять в сапоги, гольфы или носки с плотной резинкой, верхнюю часть одежды — в брюки; манжеты и рукав должны плотно прилегать к руке; ворот рубашки и брюки должны быть без застежки или иметь плотную застежку; на голову следует надевать капюшон, пришитый к рубашке, или

заправлять волосы под косынку, шапку).

10.1.2. Применение специальных химических средств индивидуальной защиты от клещей: акарицидных средств (предназначены для обработки верхней одежды, применение на кожу недопустимо) и репеллентных средств (предназначены для обработки верхней одежды, применение на кожу возможно для защиты от кровососущих двукрылых). Обработку верхней одежды проводят в строгом соответствии с прилагаемой инструкцией. После посещения предполагаемых мест обитания клещей одежду снимают, осматривают на наличие членистоногих и хранят в нежилом помещении.

10.1.3. Проведение само- и взаимоосмотров во время пребывания на неблагополучной местности. Для своевременного обнаружения напавших клещей следует обязательно проводить само- и взаимоосмотры (по возможности через каждые 15–30 минут), особенно при нахождении на заклещевленной местности. При этом обращают внимание на открытые части тела (особенно заднюю поверхность шеи), а также на лицевую сторону одежды. Полные осмотры с обязательным раздеванием рекомендуется проводить не менее двух раз за рабочее время (перед обеденным перерывом и по окончании работы). В детских организованных коллективах и оздоровительных учреждениях осмотры детей являются обязательными и осуществляются с помощью среднего и младшего медицинского персонала, и воспитателей.

10.1.4. Лица, пострадавшие от присасывания клещей, должны как можно скорее, обратиться за медицинской помощью (предельный срок обращения составляет 72 часа). В городах такую помощь должны оказывать в травматологических пунктах поликлиник. Учитывая возможность микст-инфициро-ванности переносчиков, клещей передают в специализированные лаборатории для определения их зараженности. В зависимости от того, какой патоген выявлен, пациенту назначается соответствующая экстренная профилактика и медицинское наблюдение.

10.1.5. Необходимо осматривать домашних животных, находившихся на улице и в природных биотопах. Обнаруженных клещей снимают и уничтожают, при этом нельзя раздавливать их пальцами.

11. Организационные мероприятия по профилактике клещевого вирусного энцефалита, клещевых риккетсиозов и боррелиозов

11.1. Мероприятия по профилактике КТИ осуществляют:

– органы государственной власти субъектов Российской Федерации, муниципальных образований;

– органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, муниципальных образований и руководители лечебно-профилактических организаций;

– органы и учреждения системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора;

– работодатели (юридические лица, индивидуальные предприниматели);

– граждане.

11.2. Органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, муниципальных образований и лечебно-профилактических организаций осуществляют:

11.2.1. Оказание медицинской помощи пострадавшему от укуса клещами.

11.2.2. Выявление, диагностику, своевременную госпитализацию, лечение и диспансеризацию больных.

11.2.3. Выявление больных профессиональным заболеванием.

11.2.4. Регистрацию, учет и статистическое наблюдение случаев заболеваний клещевыми инфекциями.

11.2.5. Информирование органов и учреждений Роспотребнадзора о покусах клещами, случаях заболеваний клещевыми инфекциями и профессиональных заболеваниях клещевыми инфекциями в установленные сроки.

11.2.6. Проведение анализа заболеваемости, инвалидности и летальности по этой причине.

11.2.7. Санитарно-просветительскую работу среди населения обслуживаемой территории.

11.3. Органы и учреждения системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора:

11.3.1. Осуществляют плановый мониторинг природных очагов иксодовых клещевых инфекций с целью определения эпидемической опасности территорий, включая сбор клещей с последующей их видовой идентификацией и определением инфицированности патогенами.

11.3.2. Осуществляют контроль профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых на территории по профилактике клещевых инфекций.

11.3.3. Участвуют в разработке и согласовании региональных целевых программ по профилактике клещевых инфекций.

11.4. Работодатели (юридические лица, индивидуальные предприниматели) с целью предупреждения заболеваемости клещевыми инфекциями проводят профилактические мероприятия, как самой территории объекта, так и прилегающей к ней на расстоянии не менее 50 метров:

11.4.1. Расчистку и благоустройство территорий парков, скверов, кладбищ, оздоровительных организаций, мест массового отдыха и пребывания населения (в т. ч. баз отдыха).

11.4.2. Противоклещевые акарицидные обработки территорий парков, скверов, кладбищ, оздоровительных организаций (в т. ч. баз отдыха), мест массового отдыха и пребывания населения и лиц, относящихся к профессиональным группам риска.

11.4.3. Дератизационные мероприятия против диких грызунов на расчищенных территориях осенью и весной (в обязательном порядке по периметру оздоровительных организаций и баз отдыха).

11.4.4. Организацию энтомологического обследования территорий на заселенность клещами до акарицидной обработки и контроль ее эффективности после обработки.

11.4.5. Обеспечение профессиональных групп риска средствами индивидуальной защиты и репеллентами.

11.4.6. Обучение и информирование работников о проявлениях и последствиях клещевых инфекций условиях заражения, методах защиты от клещей; разъяснение значения и эффективности экстренной профилактики.

11.5. Граждане: применяют средства индивидуальной защиты (п. 2.1.).

12. Мониторинг природных очагов клещевого вирусного энцефалита, клещевых риккетсиозов и боррелиозов

12.1. Мониторинг природных очагов клещевых инфекций включает в себя:

12.1.1. Определение зоолого-энтомологической обстановки на эндемичных территориях природных очагов по сезонам года, изучение видового состава клещей, сезонного хода численности клещей и мелких млекопитающих (их прокормителей) - переносчиков инфекций, мест расселения, характера контакта с человеком.

12.1.2. Ландшафтно-географическое районирование контролируемой территории с учетом геоботанических особенностей обследованных местностей с целью выявления и локализации наиболее активных природных очагов клещевых инфекций.

12.1.3. Прогнозирование изменения численности и видового состава клещей и их прокормителей (мелких млекопитающих).

12.1.4. Ежегодный сбор клещей и их исследование на зараженность возбудителями клещевых инфекций. Проведение районирования территории с определением мест повышенного риска заражения населения.

13. Эпидемиологический надзор за клещевым вирусным энцефалитом, клещевыми риккетсиозами и боррелиозами

Система эпидемиологического надзора за КТИ включает следующие разделы работы:

13.1. Выявление и инвентаризация природных и антропургических очагов клещевых инфекций и прогнозирование их активности.

13.2. Ретроспективный и оперативный анализ динамики заболеваемости по условиям заражения, тяжести клинического течения, осложнений, летальности.

13.3. Контроль за своевременностью выявления больных КТИ, полнотой их серологического обследования на присутствие специфических антител к возбудителям.

13.4. Наблюдение, оценка и прогнозирование заболеваемости населения, инвалидности и летальности.

13.5. Плановое эпидемиологическое обследование населения на эндемичных территориях методами опроса и серологического обследования.

13.6. Анализ иммунологической структуры населения.

13.7. Контроль качества проводимых акарицидных обработок.

13.8. Осуществление государственного санитарно-эпидемиологического надзора при размещении жилых, производственных и общественных зданий, выделении участков под садоводческие хозяйства на территории природных очагов клещевых инфекций.

13.9. Контроль обеспечения профессиональных групп риска заражения клещевыми инфекциями средствами индивидуальной защиты.

13.10. Учет организаций, работники которых осуществляют деятельность, связанную с угрозой заражения клещевыми инфекциями и иных граждан, проживающих на территориях их природных очагов.

13.11. Изучение санитарно-эпидемиологической обстановки на обслуживаемой территории.

13.12. Выявление и инвентаризация природных очагов клещевых инфекций.

13.13. Прогнозирование активности природных очагов клещевых инфекций.

13.14. Обоснование объемов и сроков проведения мероприятий по подавлению активности очагов иксодовых клещевых инфекций.

13.15. Выявление и учет групп населения, соприкасающихся с природными очагами клещевых инфекций.

13.16. Организация проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в очагах, оценка их эффективности.

14. Гигиеническое воспитание населения

14.1. Гигиеническое воспитание населения проводится как среди населения, постоянно проживающего на эндемичных территориях, так и прибывающего по производственным, бытовым и другим причинам. В связи с этим необходима организация широкой санитарно-просветительной работы среди работников сельского хозяйства, геологов, детей дошкольного и школьного возраста, туристов, владельцев личного транспорта, членов садоводческих товариществ и других групп населения.

14.2. Медицинские работники до начала эпидемического сезона должны проводить лекции для населения на предприятиях, в учреждениях, использовать средства массовой информации: радио, телевидение, интернет-сайты, районные и областные газеты и журналы. Органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор, должны обеспечивать издание специальных плакатов, листовок, брошюр. Необходимо проведение санитарно-просветительной работы перед началом сезона активности иксодовых клещей. Разъяснительная (санитарно-просветительная) работа должна быть лаконичной, доходчивой и наглядной (*табл. 5*).

Таблица 5

Противоэпидемические мероприятия в очагах инфекций, передающихся иксодовыми клещами

Мероприятия	Содержание
1. Мероприятия в отношении больного	
1.1. Выявление	Осуществляется медицинским персоналом ЛПО, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности, на основании обращения при оказании всех видов медицинской помощи на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Медицинские работники обязаны удалить клеща и обеспечить его доставку с соблюдением требований биологической безопасности для исследования на клещевые патогены, характерные для территории, при положительном результате — о необходимости принятия в течение 72 часов мер экстренной профилактики под наблюдением врача-инфекциониста (при отсутствии — терапевта). На эндемичной по Крымской-Конго геморрагической лихорадке территории дополнительно устанавливается медицинское наблюдение в течение 14 дней с ежедневной двукратной термометрией. В случае, если присасывание клеща произошло на территории организации отдыха детей и их оздоровления, медицинские работники обязаны удалить клеща, направить его на исследование, по результатам анализа провести соответствующие профилактические мероприятия; направить пациента в течение 24 часов в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь; в течение 2 часов после выявления присасывания проинформировать орган, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор на территории, где выявлен случай, независимо от места жительства пострадавшего.
1.2. Сбор эпидемиологического анамнеза	Устанавливается возможность и степень контакта заболевшего с иксодовыми клещами: установление факта пребывания заболевшего в природных очагах в период активности клещей в течение 30 дней до появления клиники, профессиональная деятельность, указание больным на их присасывание, наползание или раздавливание клещей (дата присасывания), употребление в пищу термически не обработанного козьего молока за неделю до заболевания, прививочный анамнез (в отношении КЭ, туляремии).
1.3. Диагностика	Осуществляется на основании: клинических данных (наличие специфического симптомокомплекса); эпидемиологических данных; данных лабораторных исследований (выявление нуклеиновых кислот (РНК, ДНК) возбудителей, характерных для эндемичной территории, в снятом переносчике; серологические исследования на весь комплекс характерных для региона клещевых инфекций: ИФА с парными сыворотками, взятыми в динамике инфекционного процесса с интервалом 10–14 дней.

Продолжение табл. 5

Мероприятия	Содержание
1.4. Учет и регистрация	Каждый случай заболевания инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, а также обращения за медицинской помощью по поводу присасывания клеща подлежат регистрации и учету в медицинских организациях в установленном порядке. Первичные документы учета информации о заболевании: карта амбулаторного больного (ф. № 025/у); история развития ребенка (ф. № 112/у), медицинская карта ребенка (ф. № 026/у). Каждый случай заболевания клещевыми трансмиссивными инфекциями подлежит регистрации и учету в журнале учета инфекционных заболеваний (ф. № 060/у) по месту выявления больного.
1.5. Экстренное извещение в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии»	Информацию о случае заболевания или подозрении на него медицинские работники должны в течение 2 часов сообщить по доступным средствам связи и в течение 12 часов направить экстренное извещение в орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор на территории, где выявлен случай заболевания. Медицинская организация, изменившая или уточнившая диагноз, в течение 12 часов должна направить новое экстренное извещение в орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту выявления заболевания, указав первоначальный диагноз, измененный (уточненный) диагноз, дату установления уточненного диагноза и результаты лабораторного исследования.
1.6. Изоляция	Госпитализация проводится по клиническим показаниям (тяжелые и среднетяжелые формы, рецидивы заболевания), т. к. больной человек не является источником инфекции и не представляет эпидемической опасности.
1.7. Лечение	Проводится в соответствии с протоколами (стандартами) обследования и лечения больных инфекционными и паразитарными болезнями до клинического выздоровления.
1.8. Выписка	Проводится на основании клинических данных о выздоровлении.
1.9. Диспансерное наблюдение	Переболевшие клещевым энцефалитом подлежат наблюдению в течение от 1 до 3 лет врачом-невропатологом, при остальных клещевых инфекциях – по клиническим показаниям. Основанием для снятия с диспансерного учета является полное восстановление. Кратность и объем клинико-лабораторного обследования в ходе диспансерного наблюдения определяются лечащим врачом.
2. Мероприятия, направленные на механизм заражения	
2.1. Мероприятия по обеспечению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора	При получении экстренного извещения о случае заболевания инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, или подозрении на заболевание, специалистами органа, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор, проводится эпидемиологическое расследование и разработка комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, составляется карта эпидемиологического расследования очага инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

Окончание табл. 5

Мероприятия	Содержание
	В целях обеспечения федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора должно осуществляться постоянное динамическое наблюдение за эпизоотическим и эпидемическим процессами, включая мониторинг заболеваемости населения, изучение энзоотичности территории, слежение за циркуляцией возбудителей, оценку ситуации с определением территорий и групп риска, прогнозирование, организацию и контроль эффективности проводимых мероприятий.
2.2. Профилактические мероприятия на эндемичных территориях	В комплекс профилактических мероприятий против инфекций, передающихся иксодовыми клещами, входят мероприятия по специфической профилактике (вакцинопрофилактика КЭ, туляремии и экстренная профилактика иммуноглобулином против КЭ), экстренной антибиотикопрофилактике и неспецифической профилактике. Вакцинопрофилактика КЭ, туляремии и экстренная профилактика иммуноглобулином против КЭ проводится в соответствии с действующими нормативными документами. Экстренная антибиотикопрофилактика представляет собой прием антибиотиков в инкубационном периоде, назначается в максимально ранние сроки с момента присасывания клещами. Экстренная антибиотикопрофилактика ИКБ, КР, МЭЧ, ГАЧ осуществляется по назначению врача по эпидемическим показаниям индивидуально с учетом результатов лабораторных исследований снятых переносчиков. Неспецифическая профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, включает: противоклещевые мероприятия в природных очагах, меры индивидуальной противоклещевой защиты, гигиеническое воспитание населения. Указанные мероприятия регламентируются СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клещевые трансмиссивные инфекции — обширная и разнообразная группа заболеваний человека и животных, вызываемых широким кругом патогенных микроорганизмов (вирусов, классических бактерий, альфа-протеобактерий, простейших) при контакте населения с клещами-переносчиками. Многие аспекты этой проблемы требуют дальнейшего изучения.

Одной из важных практических задач является совершенствование эпидемиологического надзора и основной его составляющей — мониторинга природных очагов инфекций, этиологические агенты которых вызывают заболевания населения при векторной роли иксодовых клещей. Обширность очаговых территорий, широкий круг возбудителей и переносчиков КТИ, трудоемкость лабораторных методов исследования и целый ряд других (финансовых, режимных, организационных, кадровых, методических и методологических) аспектов существенно осложняют эту задачу.

Несомненена необходимость дальнейшего поиска более современных и эффективных подходов к организации и проведению предупредительных и лечебных мероприятий в отношении КТИ. При их разработке необходимо строго придерживаться принципов доказательной медицины, что является большой самостоятельной проблемой и отмечено нами в ряде специальных публикаций [Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., 2018а, б].

Одним из подходов к оценке эпидемической опасности эндемичных по КТИ территорий является их дифференциация по риску заражения населения, т. е. определение территориального риска, что позволяет дифференцировать направления и объ-

емы предупредительных мероприятий на территориях, отличающихся по риску заражения.

Существенный интерес представляют краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные прогнозы заболеваемости КТИ. Предложен ряд математических (статистических) подходов, однако многие из них не основаны на анализе состояния природных очагов, а анализируют лишь ряды заболеваемости. Однако известно, что заболеваемость КТИ является лишь проекцией эпизоотической активности очагов и проявлением их лоймопотенциала, зависит от многих, часто не учитываемых причин. Именно поэтому прогнозы, основанные только на анализе динамических рядов заболеваемости, не могут быть достаточно объективными и не позволяют планировать необходимые объемы предупредительных мероприятий.

Дефекты в организации верификации диагнозов КТИ и проблемы их лабораторной диагностики не позволяют в настоящее время выявлять весь спектр КТИ и их клинических проявлений в условиях сочетанности природных очагов. Требуют дальнейшего совершенствования тест-системы и методы и алгоритмы лабораторной диагностики КТИ, что будет способствовать совершенствованию практической работы в отношении этой обширной группы инфекций.

Библиографический список

1. Ахрем-Ахремович Р.М. К вопросу о геморрагических лихорадках. Труды Омского медицинского института им. М.И. Калинина. 1959; 25: 107–116.

2. Бусыгин Ф.Ф., Пригородов В.И. Принципы и критерии оценки эпидемиологической опасности эндемичных по клещевому энцефалиту территорий. Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1985: 19–28.

3. Бусыгин Ф.Ф. Омская геморрагическая лихорадка. Омск. 2014. – 160 с.

4. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. – М.: Медицина. 1972. – 495 с.

5. Горовенко М.В., Каримов И.З. Актуальные трансмиссивные природно-очаговые инфекции Крыма. Инфекция и иммунитет. 2016; 1 (6): 25–32.

6. Григорян Е.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. и др. Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2000; 6: 20–23.

7. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 272 с.

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

9. Иголкина Я.П., Бондаренко Е.И., Рар В.А., Епихина Т.И., Панов В.В., Высочина Н.П. и др. Молекулярно-генетический анализ риккетсий, переносимых клещами *Ixodes persulcatus* Schulze на территории юга Западной Сибири и Дальнего Востока. Национальные приоритеты России. 2014; 3 (13): 100–103.

10. Иерусалимский А. П. Клещевые нейроинфекции с позиции клинициста-невролога Новосибирск: Новосибирская гос. мед. академия, 2001. – 360 с.

11. Карташов М.Ю., Глушкова Л.И., Микрюкова Т.П., Корабельников И.В., Егорова Ю.И., Тупота Л.Н. и др. Обнаружение ДНК риккетсии *Rickettsia helvetica* и Candidatus *Rickettsia tarasevichiae* в таежных клещах, собранных на северо-востоке Европейской части России (республика Коми). Инфекция и иммунитет. 2017; S: 441–441.

12. Козлова И.В., Злобин В.И., Верхозина М.М. Критерии риска инфицирования лиц, покусанных клещами, и обоснование подходов к экстренной профилактике клещевого энцефалита и боррелиоза, основанной на результатах определения возбудителей. Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2007; 3 (55, Прил.): 106–111.

13. Коренберг Э.И., Ананьина Ю.В., Горелова Н.Б., Савельева О.В., Ковалевский Ю.В., Петров Е.М. Южнотаежные сочетанные природные очаги спирохетозов. Журн. микробиол., 2011; 5: 27–30.

14. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М. : ППП «Типография «Наука», 2013. – 462 с.

15. Куличенко А.Н., Волынкина А.С., Лисицкая Я.В., Котенев Е.С., Кузнецова И.В., Подколзин А.Т. и др. Генетическое профилирование актуальных для региона г.-к. Сочи возбудителей природно-очаговых и кишечных инфекций. Бактериология. 2016; 1 (1): 16–21.

16. Левкович Е.Н., Погодина В.В., Ржахова О.Е. Основные принципы биологической и иммунологической дифференциации вирусов группы клещевого энцефалита и вопросы их классификации. Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки. Омск, 1963: 13–15.

17. Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Т.Д., Карпович Л.Г. Вирусы комплекса клещевого энцефалита. – Л. : Медицина, 1967. – 245 с.

18. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. – М. – СПб. : Элби-СПб., 2002. – 473 с.

19. Локтев В.Б. Таксономия флавивирусов и их генетическое разнообразие. Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Сибирском регионе. – Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2011: 257–279.

20. Львов Д.К. Медицинская вирусология. – М. : МИА, 2008. – 656.

21. Медянников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И., Здановская Н.И. К вопросу об этиологии гранулоцитарного эрлихиоза человека на Дальнем Востоке России. Тихоокеанский мед. журн. 2001; 2 (7). – С. 126.

22. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Носков А.К., Пакскина Н.Д., Яцменко Е.В., Веригина Е.В., Балахонов С.В. Особенности эпидемической ситуации по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз её развития на 2018 г. Проблемы особо опасных инфекций, 2018. Вып. 1 : 44–49.

23. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б., Воробьева Н.Н. Микроорганизмы порядка *Rickettsiales* у таежного клеща (*Ixodes persulcatus sch.*) в Предуралье. Вестник РАМН. 2008; 7: 47–50.

24. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia garinii* – широко распространенного евразийского возбудителя заболеваний группы иксодовых клещевых боррелиозов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010; 3: 7–12.

25. Оберт А.С., Дроздов В.Н., Рудакова С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы: нозогеографические и медико-экологические аспекты. – Новосибирск: Наука, 2001. – 108 с.

26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М. :

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.

27. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 5 (102): 78–88.

28. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: систематизация понятий и методологические особенности. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 6 (103): 48–56.

29. Пеньковская Н.А. Эпидемиологические особенности марсельской лихорадки в Крыму на современном этапе. Кримський терапевтический журнал. 2014; 1: 140–5.

30. Письмо Роспотребнадзора от 31.01.2018 № 01/1205-2018-32 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2017 г.» [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/f0d/pismo-o-mr-mintruda-po-privlecheniyu-za-neprin.mer_2018.pdf.

31. Платонов А.Е., Ciccozzi M., Карань Л.С., Якименко В.В., Lo Presti A., Rezza G. Современные методы изучения филогенеза вирусов (на примере вируса омской геморрагической лихорадки). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 2: 57–64.

32. Плетнев А.Г. Структура и организация генома вируса клещевого энцефалита // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 1989. – С. 25–26.

33. Плетнев А.Г. Структура, организация и детекция генома вируса клещевого энцефалита : дис. ... д-ра хим. наук. – М., 1990. – 304 с.

34. Погодина В.В., Левкович Е.Н., Родин И.М., Карпович Л.Г. Изучение вариаций патогенности вирусов группы клещевого энцефалита в опытах на разных видах животных. Acta virol. 1964; 8 (6): 521–531.

35. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Василенко Н.Ф., Шапошникова Л.И., Котенев Е.С. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в Крымском федеральном округе в 2014–2015 гг. Журнал микробиол., 2016; 2: 62–9.

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

37. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. Омск, 2001. – 120 с.

38. Рудаков Н.В., Оберт А.С., Калмин О.Б. и др. Новые и возвращающиеся природноочаговые инфекции и лабораторная верификация гранулоцитарного эрлихиоза в Алтайском крае // Природные и антропогенные предпосылки состояния здоровья населения Сибири : материалы науч.-практ. конф. – Барнаул. – 2001. – С. 47–50.

39. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. – Омск : ИЦ «Омский научный вестник», 2011. – 232 с.

40. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К., Оберт А.С., Курепина Н.Ю. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. – Омск : ИЦ «Омский научный вестник», 2012. – 288 с.

41. Рудаков Н.В. Краткий курс медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. – Омск, 2014. – 256 с.

42. Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Эпидемиологический надзор и неспецифическая профилактика в системе мер защиты населения от возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 6: 4–8.

43. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Шпынов С.Н., Рудакова С.А., Якименко В.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Актуальные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в сочетанных природных очагах Западной Сибири (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) : методические рекомендации. – Омск, 2014. – 28 с.

44. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Якименко В.В. Эпидемиология омской геморрагической лихорадки. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2015а; 1: 39–48.

45. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015б; 27: 6–9.

46. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Рудакова С.А., Кумпан Л.В., Белан Ю.Б., Решетникова Т.А., Шпынов С.Н., Абрамова Н.В., Коломеец А.Н. О роли *Rickettsia raoultii* в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России**.** Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2015в; 3: 17–21.

47. Рудаков Н.В. Влияние патогенетических закономерностей инфекционного процесса на общность клинических и эпидемиологических проявлений клещевых риккетсиозов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015г; 3: 68–71.

48. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки. Клиническая лабораторная диагностика ; 2015д. : 1: 50–52.

49. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей. – Омск : ИЦ «Омский научный вестник», 2016. – 424 с.

50. Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дуйсенова А.К. Сейдулаева Л.Б. Клещевые трансмиссивные инфекции человека: учебное пособие. – Омск : ИЦ «Омский научный вестник», 2016. – 192 с.

51. Рудаков Н.В. Анаплазмы и анаплазмозы: руководство для врачей. – Омск : ИЦ «Омский научный вестник», 2017. – 100 с.

52. Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В. Новые данные о генотипировании возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в Азиатской части России и Казахстане. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2002; 4 (2): 99–101.

53. Рудакова С.А., Матущенко А.А., Якименко В.В., Токаревич Н.К., Андрейчук Ю.В. Изучение возможной трансовариальной и трансфазовой передачи боррелий клещами *Dermacentor reticulatus* (Ixodidae). Паразитология, 2005; 5 (39): 427–32.

54. Рудакова С.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Кузьминов А.М., Рудаков Н.В. Экспресс-индикация трансмиссивных патогенов как основа дифференцированного подхода к профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Бюллетень СО РАМН. 2007; 4: 116–9.

55. Рудакова С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы в Западной Сибири: этиология и молекулярно-генетические аспекты их изучения. Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Сибирском регионе. – Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2011: 214–228.

56. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» в редакции Изменения № 1, утвержденного постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.11.2015 № 78.

57. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3310-15. «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17.11.2015 № 78.

58. Субботина Л.С., Наволокин О.В., Мансуров П.Г., Кокорев В.С., Пеньевская Н.А., Богданов И.И., Гайдамович С.Я., Лаврова Н.А. Вирусологическое исследование отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа: Методические рекомендации. Утв. МЗ СССР 11.08.1986 г. – М., 1986. – 16 с.

59. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.

60. Филиппова Н.А. Таежный клещ *Ixodes persulcatus Schulze (Acarina, Ixodidae).* Морфология, систематика, экология, медицинское значение. – Ленинград: Наука, 1985. – 416 с.

61. Черницына О.Л. Клинико-иммуногенетический анализ клещевого энцефалита у городского населения Западной Сибири : дис. … канд. наук. – Новосибирск, 1990.

62. Чумаков М.П. К итогам экспедиции института неврологии по изучению омской геморрагической лихорадки (ОГЛ). Вестник АМН СССР. 1948; 2: 19–26.

63. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С. Выделение и изучение штаммов возбудителя омской геморрагической лихорадки // Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки) : труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. – М. 1965. – Т. 7: 327–44.

64. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С., Равдоникас О.В., Новицкий И.С. Ондатры как источник заражения лабораторного персонала омской геморрагической лихорадкой и вопрос о ее роли в эпидемиологии

этой инфекции // Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки) : труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. – М. 1965. – Т. 7: 409–15.

65. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление эрлихий в клещах *Ixodes persulcatus* на Урале и в Азиатской части России. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2002; 4 (2): 139–141.

66. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К.и др. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане. Мед. паразитол. 2004; 2: 10–14.

67. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Леонова Г.Н., Хазова Т.Г., Егорова Н.В., Борисова О.Н., Прейдер В.П., Безруков Г.В., Федоров Е.Г., Федянин А.П., Шерстнева М.Б., Турышев А.Г., Гаврилов А.П., Танкибаев М.А., Тарасевич И.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005; 1: 23–7.

68. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Матущенко А.А. и др. Выявление генотипа *R. aeschlimannii* в клещах *Hyalomma marginatum marginatum*, собранных в очаге Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае. Омский научный вестник. 2006. 1 (35). 101–103.

69. Юдин Н.С., Бархаш А.В., Максимов В.Н., Игнатьева Е.В., Ромащенко А.Г. Генетическая предрасположенность человека к заболеваниям, вызываемым вирусами семейства *Flaviviridae*. Молекулярная биология, 2018; 2 (52): 190–209.

70. Якименко В.В. Омская геморрагическая лихорадка. Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Сибирском регионе. – Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2011: 279–295.

71. Ястребов В.К., Бусыгин Ф.Ф., Пригородов В.И., Богданов И.И. Эколого-эпидемиологические параллели надзора за трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями в Сибири // Природно-очаговые болезни человека. – Омск, 1996: 129–144.

72. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 1 (62): 19–24.

73. Ястребов В.К., Якименко В.В. Омская геморрагическая лихорадка: итоги исследований (1946-2013 гг.). Вопросы вирусологии. 2014; 59 (6): 5–11.

74. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., Якименко В.В. Основные этапы эпидемиологических и вирусологических исследований природных очагов Омской геморрагической лихорадки. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 7 (268): 41–46.

75. Ястребов В.К., Рудаков Н.В., С.А. Рудакова Эпидемиология трансмиссивных клещевых инфекций в России. Здоровье населения и среда обитания. 2016; 11: 8–12.

76. Abdad M.Y., Abdallah R. A., Karkouri K. E., Beye M., Stenos J., Owen H., Unsworth N., Robertson I., Blacksell S. D., Nguyen T. T., Nappez C., Raoult D., Fenwick S. and Fournier P. E. *Rickettsia gravesii* sp. nov.: a novel spotted fever group rickettsia in Western Australian *Amblyomma triguttatum triguttatum* ticks. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2017; 67: 3156–3161.

77. Adeolu M., Gupta R.S. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus Borrelia into two genera the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borreliella* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). Antonie Van Leeuwenhoek. 2014; 105 (6): 1049–72.

78. Anderson B.E., Dawson J.E., Jones D.C. and Wilson K.H. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. J. Clin. Microbiol. 1991; 29: 2838–42.

79. Anderson B.E., Greene C.E., Jones D.C. and Dawson J.E. *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. Int. J. Syst. Bacteriol. 1992; 42: 299–302.

80. Bakken J.S., Dumler J.S., Chen S.M., Eckman M.R., van Etta L.L., Walker D.H. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States. A new species emerging? JAMA. 1994; 272(3): 212–218.

81. Barkhash A.V., Perelygin A.A., Babenko V.N., Voevoda M.I. et al. Single nucleotide polymorphism in the promoter region of the CD209 gene is associated with human predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis.//Antiviral Res. 2012; 93: 64–68.

82. Barkhash A.V., Babenko V.N., Voevoda M.I., et al. Association of IL28B and IL10 gene polymorphism with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. Ticks &Tick-Borne Dis. 2016; 7: 808–812.

83. Billoir F., de Chesse R., Tolou H., Micco P., Gould E.A., de Lamballarie X. Phylogeny of the genus Flavivirus using complete coding sequences of arthropod-borne viruses and viruses with no known vector. J. Gen. Virol. 2000; 81: 781–790.

84. Chen S.-M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease // J. Clin. Microbiol. – 1994; 32: 589–595.

85. Genus Rickettsia [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.bacterio.cict.fr/qr/rickettsia.html.

86. Černý J. Molecular Evolution of Flaviviral Genes. Ph. D. thesis. České Budějovice, 2015.

87. Conor A., Bruch A. Une fievre eruptive observe en Tunisie. Bull. Soc. Pathol. Exot. Filial. 1910; 8: 492–496.

88. Dumler J.S., Walker D.H. Tick-borne ehrlichioses. Lancet Infect. Dis. 2001; 1: 21–28.

89. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P. etc. Reorganization of genera in families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. Int.J.Syst.Evol.Microbiol. 2001; 51: 2145–2165.

90. Igolkina Y., Krasnova E., Rar V., Savelieva M., Epikhina T., Tikunov A., Khokhlova N., Provorova V., Tikunova N. Detection of causative agents of tick-borne rickettsioses in Western Siberia, Russia: identification of *Rickettsia raoultii* and *Rickettsia sibirica* DNA in clinical samples. Clin Microbiol Infect. 2018. Feb; 24(2):199.e9-199.e12. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.003.

91. Hayes S. F. & Burgdorfer W. Reactivation of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor andersoni* ticks: an Ultrastructural Analysis. Infection and immunity. 1982; 2 (37): 779–785.

92. Karpathy S.E., Slater S.E., Goldsmith K.S., Nicholson W.L. and Paddok C.D. *Rickettsia amblyommatis* sp. nov., a spotted fever group *Rickettsia* associated with multiple species of *Amblyomma* ticks in North, Central and South America. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2016; 66: 5236–5243.

93. Kawahara M., Suto C., and Rikihisa Y. Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse. J. Clin. Microbiol. 1993; 31: 89–96.

94. Kawahara M., Rikihisa Y., Isogai E. et al. Ultrastructure and phylogenetic analysis of "Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*" in the family Anaplasmataceae, isolated from wild rats and found in *Ixodes ovatus* ticks. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2004; 54: 1837–1843.

95. Kindberg E., Vene S., Mickiene A., et al. A functional toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. J. Infect. Dis. 2011; 203: 523–528.

96. Kurtti T.J., Felsheim R. F., Burkhardt N. Y., Oliver J. D., Heu C. C. and Munderloh U. G. *Rickettsia buchneri* sp. nov., a rickettsial endosymbiont of the blacklegged tick *Ixodes scapularis*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2015; 65: 965–970.

97. Lakos A., Raoult D. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a *Rickettsia slovaca* infection // Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millenium. Marsielle. – 1999. – P. 258–261.

98. Maeda K., Markowitz N., Hawley R.C. et al. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 853–856.

99. Maina A.N., Luce-Fedrow A., Omulo S., Hang J., Chan T.C., Ade F., Jima D.D., Ogola E., Ge H., Breiman R.F., Njenga M.K., Richards A.L. Isolation and characterization of a novel *Rickettsia* species (*Rickettsia asembonensis* sp. nov.) obtained from cat fleas (*Ctenocephalides felis*). Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2016; 66: 4512–4517.

100. Massung R.F., Mather T.N., Priestley R.A and Levin M.L. Inability of a variant of *Anaplasma phagocytophila* to infect mice. Intern. Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases: Book of abstracts. Ljubljana. 2002: 18.

101. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I., Drancourt M., Roux V., Rydkina E., Davoust B., Tarasevich I., Brouqui P., and Fournier P.E.: *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 2008; 58: 1635–1639.

102. Mediannikov O., Sidelnikov Y., Ivanov L., Mokretsova E., Fournier P.-E., Tarasevich I., Raoult D. Acute tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongyiangensis* in Russian Far East. Emerg. Infect. Dis., 2004; 10 (5): 810–815.

103. Pan H., Liu S., Ma Y. et al. *Ehrlichia*-like orgamism gene found in small mammals in the suburban district of Guangzhou of China. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009; 990: 107–11.

104. Parola P., Rovery C.., Rolain JM., Brouqui P., Davoust B., Raoult D. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne Rickettsioses. Emerg Infect Dis. 2009 Jul;15(7):1105–8. doi: 10.3201/eid1507.081449.

105. Petrovec M., Sumner J.W., Nicholson W.L. et al. Identity of ehrlichial DNA sequences derived from *Ixodes ricinus* ticks with those obtained from patients with human granulocytic ehrliiosis in Slovenia. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 209–10.

106. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyashnikova N.M., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Maleev V. V., Fish D., and Krause P. J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerg. Infect. Dis., 2011. –Vol.17. – P. 1816–1823.

107. Popov V.L. Comporative ultrastructure of *Ehrlichiae*// Rickettsiae and rickettsial diseases: proceedings of the Vth International Symposium. – Bratislava, Veda, 1996: 303–317.

108. Ravyn M.D., Goodman J.L., Kodner C.B., et al. Immunodiagnosis of human granulocytic ehrlichiosis by using culture-derived human isolates. Clin. Microbiol. 1998; 36: 1480–1488.

109. Ravyn M.D., Korenberg E.I., Oeding J.A. et al. Monocytic Ehrlichia in *Ixodes persulcatus* ticks from Perm, Russia. Lancet. 1999; 353: 722–3.

110. Rehacek J., Tarasevich I.V. Acari-Borne Rickettsiae and Rickettsioses in Eurasia. Bratislava, 1988. – 343.

111. Ristic M., Holland C.I. Canine ehrlichiosis. – Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. (Eds. Woldehiwet Z., Ristic M.): Pergamon Press, Oxford, 1993: 169–186.

112. Rydkina E., Roux V., Fetisova N., Rudakov N., Gafarova M., Tarasevich I. & Raoult D. New Rickettsiae in ticks collected in territories of the former Soviet Union. Emerg Infect Dis. 1999; 5(6): 811–814.

113. Schouls L.M., Van de Pol, Rijpkema S.G.T. and School C.S. Detection and identification of *Ehrlichia, Borrelia burgdorferi* sensu lato, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 2215–22.

114. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N. and Raoult D. "*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*" in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia. Ann. NY Acad. Sci. 2003; 990: Rickettsiology: present and future directions: 162–172.

115. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N. , Tankibaev M., Tarasevich I., Raoult D. Detection of Rickettsia Closely Related to *Rickettsia aeschlimannii*, «*Rickettsia heilongjiangensis*», *Rickettsia sp*. Strain RpA4, and *Ehrlichia muris* in Ticks Collected in Russia and Kazakhstan. Journal of Clinical microbiology. 2004; 42 (5): 2221–3.

116. Shpynov S.N., Raoult D., Fournier P.-E., Rudakov N.V., Matushchenko A.A., Tochov Y., Tarasevich I.V. Detection of rickettsia aeschlimannii in Hyalomma marginatum ticks in Western Russia. Clinical Microbiology&Infection. 2009; 15 (suppl. 2): 315–316.

117. Walker D.H., Dumler J.S. Emergence of the ehrlichioses as human health problems. Emerg. Infect. Dis. 1996; 2 (1):18–27.

118. Weekly Epidemiological Record (WER) WHO. 10 June 2011. Vol. 86. № 24 (pp 241–256) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/wer/2011/wer8624/en/.

119. Whitman W.B. eds. Bergey’s Manual of Archaea and Bacteria. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2015.

Научное издание

Рудаков Николай Викторович,
Рудакова Светлана Анатольевна

КЛЕЩЕВЫЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ СИБИРИ

Практическое руководство

Печатается в авторской редакции

Технический редактор Г.И. Евсеева

Фото на обложке В.В. Якименко

Подписано к печати 02.08.2019. Формат 60х84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Печать оперативная.
Усл.-печ. л. 8,6. Уч.-изд. л. 7,0. Тираж 500. Заказ 131.
Издательский центр «Омский научный вестник»
Тел.: 8-905-921-98-22. E-mail: evga-18@mail.ru

Отпечатано в типографии ИП Гусев С.В.
644080, г. Омск, просп. Мира, 7
Тел. (3812) 65-16-27