

УДК 616.98:579.881

Современные представления о риккетсиозах

И.В. Тарасевич

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия

Представлен обзор современных знаний о риккетсиозах, их распространении, значении в инфекционной патологии человека, характеристике риккетсий, их классификации и номенклатуре в свете полифазной таксономии, а также о диагностике и лечении риккетсиозов.

Ключевые слова: риккетсиозы, *Rickettsia* spp., эпидемический сыпной тиф, болезнь Брилла–Цинссера, клещевой сыпной тиф Северной Азии, Астраханская пятнистая лихорадка.

Rickettsial Diseases: Current State of the Problem

I.V. Tarasevich

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Survey of up-to-date knowledge of rickettsioses, their geographical distribution, importance for the infectious pathology, characteristics of rickettsia, their taxonomy and nomenclature according polyphasic strategy and classification, as well as diagnosis and treatment of Rickettsial diseases are presented.

Key words: Rickettsial diseases, *Rickettsia* spp., epidemic typhus, Brill–Zinsser disease, tick-borne typhus of the North Asia, Astrakhan spotted fever.

Введение

Риккетсиозы – группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых риккетсиями, передающимися членистоногими, характеризующиеся лихорадкой 39,5–40 °С, сыпью и головной болью.

На протяжении столетий, задолго до научного описания клинической картины и открытия этиологии, три риккетсиоза – эпидемический сыпной тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор и лихорадка цуцугамуши унесли миллионы жизней.

Представленный вниманию читателей обзор

объединил сведения о значении риккетсиозов в инфекционной патологии, о современной классификации, эпидемиологии, лабораторной диагностике и об этиотропной терапии.

История вопроса

В конце XIX столетия в небольшом районе штата Монтана (США), расположенном в Скалистых горах в долине реки Биттер Рут, стали выявлять неизвестное ранее заболевание. С 1895 г. по 1902 г. в этом районе заболели 88 человек, из которых 64 погибли. У больных регистрировалась высокая температура, макуло-папулезная сыпь и след от укуса клеща. Первые попытки найти причину инфекции были безрезультатны. В 1906 г. в городе Миссула и его окрестностях начал поиски причины болезни патолог Чикагского университета Х.Т. Риккетс. Он

Контактный адрес:

Ирина Владимировна Тарасевич

Москва, 117342, ул. Островитянова, д.41, корп.1, кв.35

Тел.: (095) 193 61 85

подробно изучил клиническое течение инфекции, через год неудачных попыток выделить возбудителя из крови больных на искусственных питательных средах приступил к заражению обезьян, кроликов, морских свинок и белых крыс. Наиболее подходящей моделью оказались морские свинки. После 3 лет исследований Риккетс установил, что заражение людей происходит в результате присасывания иксодовых клещей рода *Dermacentor*, и обнаружил в крови больных людей, инфицированных лабораторных животных и в яйцах клещей очень мелкие микроорганизмы овоидной и палочковидной формы, которые походили, по словам Риккетса, на возбудителя чумы, но значительно меньших размеров. Результаты были опубликованы в начале 1910 г. в *Journal of American Medical Association (JAMA)* и получили широкую огласку. Еще не были завершены исследования в Монтане, когда Риккетс был приглашен для расшифровки этиологии мексиканского тифа «табардилло» в Мехико. Он установил, что микроорганизм в крови больных и фекалиях вшей был сходен с возбудителем пятнистой лихорадки Скалистых гор, и опубликовал это в соавторстве со своим ассистентом Р.М. Уайлдером. Госпиталь, в котором они работали, был в очень плохом санитарном состоянии, живых вшей находили в постели больных. К глубокому сожалению, Риккетс заразился сыпным тифом и умер от него в возрасте 39 лет [1].

В 1916 г. бразильский ученый да Роша Лима (H. da Rocha Lima), подтвердив идентичность возбудителей пятнистой лихорадки Скалистых гор и сыпного тифа, назвал их риккетсиями в честь первооткрывателя – доктора Риккетса. Позднее (в 1919 г.) Wolbach назвал возбудителя пятнистой лихорадки Скалистых гор *Rickettsia rickettsi*, а возбудителя сыпного тифа – *Rickettsia prowazekii* в честь доктора Провачека (S. Prowazek), тоже умершего от сыпного тифа [2].

Возбудитель

Риккетсии – самые мелкие бактерии (0,3–0,5 мкм в диаметре и 0,8–20,0 мкм в длину), палочковидные, кокковидные или плеоморфные, грамотрицательные, окрашиваются основным фуксином по методу Гимза и Gimenez, имеют типичную для бактерий клеточную стенку, не имеют жгутиков [3]. Риккетсии являются облигатными внутриклеточными паразитами, не растут на искусственных питательных средах, размножаются только в клетках живых организмов (лабораторные животные, куриные эмбрионы, клеточные культуры позвоночных), поражают ретикулярную ткань и эндотелий сосудов. Хозяином и переносчиком в природных условиях являются членистоногие. Многие риккетсии вызывают болезни человека и позвоночных животных [4, 5].

Классификация риккетсий претерпевает постоянные изменения в результате совершенствования методов идентификации и подходов к критерию вида. Место риккетсий в системе микроорганизмов представлено в табл. 1 [6].

Семейство Rickettsiaceae состоит из 6 родов. Образован новый род *Orientia* с единственным видом *O. tsutsugamushi*, возбудителем лихорадки цуцугамуши [7]. За рамки семейства выведен род *Coxiella* с единственным видом *C. burnetii*, возбудителем коксиеллеза (лихорадки Q), так как коксиеллы отнесли к гамма-протеобактериям. Из рода *Rickettsia* выведен также возбудитель траншейной лихорадки *Rochalimaea quintana* (в настоящее время *Bartonella quintana*), и вместе с возбудителем болезни кошачьей царапины и другими родственными бактериями они вошли в семейство *Bartonellaceae* [8]. В представленном обзоре будут изложены сведения только о риккетсиозах, возбудители которых относятся к роду *Rickettsia*.

Современная «полифазная» стратегия класси-

Таблица 1. Риккетсии в системе бактерий [6]

Царство	БАКТЕРИИ		
Тип В XII	ПРОТЕОБАКТЕРИИ		
Класс I	АЛЬФАПРОТЕОБАКТЕРИИ		
Порядок II	<i>Rickettsiales</i>		
Семейство	<i>Rickettsiaceae</i>	<i>Anaplasmataceae</i>	« <i>Holosporaceae</i> » (нетаксономическое)
Род	<i>Rickettsia</i> <i>Orientia</i>	<i>Ehrlichia</i> <i>Anaplasma</i> <i>Neorickettsia</i> <i>Wolbachia</i>	<i>Caedibacter</i> <i>Holospora</i> <i>Candidatus, Odysella, Xenohaliotis</i> и пр.

фикации исходит из изучения фенотипических, генотипических и филогенетических признаков микроорганизмов для их идентификации и классификации [6]. Требования к определению вида в течение ряда лет дополняются, однако неизменным остается определение фенотипических признаков. На них было основано разделение на две группы риккетсий внутри рода: группу сыпного тифа (С.Т.) (*R. prowazekii*, *R. typhi*) и группу пятнистой лихорадки Скалистых гор (КПЛ), в которую входит более 20 видов, сведения о которых приведены в табл. 2 и 3. Так, дифференциация видов внутри рода *Rickettsia* базировалась на следующих признаках: 1) размножение в протоплазме (группа С.Т. и *R. rickettsii*) или в протоплазме и ядре (группа КПЛ); 2) рост при 32 °С (группа КПЛ) и при 35 °С (группа С.Т.); 3) G + C ДНК 32–33% С (группа КПЛ) и 29–30% С (группа С.Т.); 4) серологический перекрест с *Proteus* OX₁₉ (группа С.Т. и КПЛ) и *Proteus* OX₂ (группа КПЛ); 5) протеиновый профиль – rOmpA и rOmpB (группа КПЛ) и rOmpB (группа С.Т.); 6) молекулярная масса поверхностных белков для каждого вида; 7) серологическое типирование в реакции микрофлуоресценции с мышинными сыворотками и моноклональными антителами; 8) чувствительность или резистентность к антибиотикам [9].

Требования к определению вида усложнились с появлением молекулярно-биологических (генетических) методов. Генетическая идентификация проводится следующим образом: определение последовательности гена 16S рибосомальной РНК (*rrS*), *gltA*, протеинов *ompA*, *ompB*, гена *D*. Принадлежность к роду *Rickettsia* определяет гомология с генами 16S рибосомальной РНК и *gltA* с одним из 20 известных штаммов (изолятов) риккетсий более 98,1 и 86,5%, соответственно. Для риккетсий группы С.Т. (*R. prowazekii* и *R. typhi*) необходимо иметь гомологию по генам *rrS*, *gltA*, *ompB* и гену *D* с обеими названными риккетсиями, превышающую 99,4, 96,6, 92,4 и 91,6% соответственно. Виды группы КПЛ должны иметь ген *ompA* и отвечать двум из четырех критериев: гомология по генам *rrS*, *gltA*, *ompB* и гену *D* с одним из представителей этой группы, превышающая 98,9, 92,7, 85,8 и 82,2% соответственно [9, 10].

Применение этих методов позволило уточнить положение в системе возбудителя Астраханской пятнистой лихорадки, который номинирован как подвид *R. conorii* – *R. conorii* подвид *caspiensis* [3]. Однако нам представляется недостаточным определение статуса возбудителя Астраханской пятнистой лихорадки без учета экологии возбудителя и эпидемиологии заболевания [11]. Переносчик

– *Rhipicephalus pumilio* не имеет ни экологического сходства, ни филогенетической близости с *Rh. sanguineus* – переносчиком Средиземноморской пятнистой лихорадки. На основании анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента 12S митохондриальной ДНК установлено, что *Rh. pumilio* кластеризуется с парами таксона *Rh. simus* – *Rh. zumpti* и не является идентичным *Rh. sanguineus* – переносчику *Rh. conorii* [12].

В основу филогенетических исследований положены данные о различных продуктах амплификации. Например, при построении филогенетического дерева для видов рода *Rickettsia* были включены гены *gltA* и *ompA* (см. рисунок). Неоднократно показано родство видов КПЛ, подтверждающее результаты, полученные генетическими методами [13].

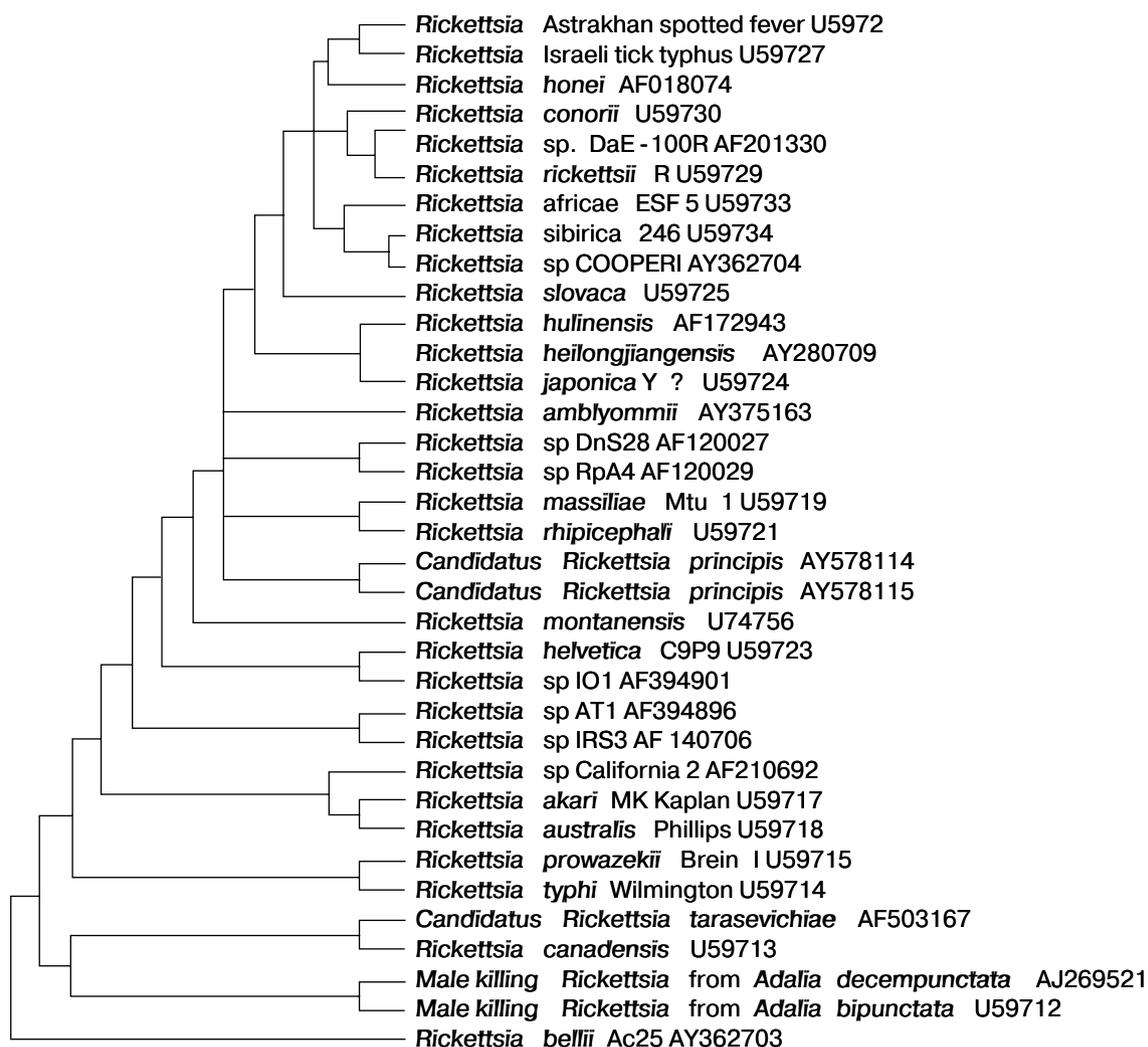
Эпидемиология

В настоящее время известно 8 «старых» риккетсиозов, вошедших в Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (1984), и 13 вновь описанных, у которых изучено клиническое течение, определена этиология, изучена эпидемиология. Часть из них ещё не имеет названия, но уже привлекает внимание врачей (см. табл. 2, 3).

Необходимо отметить, что риккетсиологи продолжают изучение коксииеллёза (лихорадки Q), несмотря на то, что возбудитель *C. burnetii* выведен из порядка *Rickettsiales*. Коксиеллез регистрируют во многих странах. Высокая устойчивость возбудителя к воздействию факторов внешней среды, многообразие клинического течения и аэрогенный путь передачи, значительный процент хронических форм привлекают внимание к изучению возбудителя, диагностике, эпидемиологическим особенностям, профилактике и заслуживают отдельного анализа и обобщения.

В России среди риккетсиозов эпидемиологическое значение имеют эпидемический сыпной тиф и его рецидивная форма – болезнь Брилля–Цинссера, клещевой сыпной тиф Северной Азии (клещевой риккетсиоз) и Астраханская пятнистая лихорадка. Отмечены единичные завозные случаи везикулезного риккетсиоза. Выявлен новый риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*, названный Дальневосточным клещевым риккетсиозом [21]. Природные очаги лихорадки цуцугамуши существуют в Приморском крае, где это заболевание отмечали ранее, однако в настоящее время его не выявляют из-за отсутствия диагностикума, в то время как в соседней Японии наблюдается рост заболеваемости [27, 28].

Наибольшие потери человечеству нанес **эпидемический сыпной тиф**. Возбудитель – *Rickettsia*



Филогенетическое дерево риккетсий, построенное методом neighbor-joining (NJ) на основании анализа гена цитрат-синтазы (*glt4*). Шифр после названия микроорганизмов обозначает код доступа к гену в базе данных GenBank

prowazekii, переносчик – платяная вошь *Pediculus vestimenti* (corporis). В войнах XV–XVI веков в Мексике, Испании и Италии погибли миллионы людей, в XIX веке во время Наполеоновских войн – 82 тыс., во время Крымской войны 1854 г. – более 17 тыс., в Сербии в 1915 г. – 150 тыс. человек, в Польше в 1916–1920 гг. переболели 514 тыс. человек, из них умерли более 56 тыс.

В России до первой мировой войны в течение года болело от 45 тыс. до 160 тыс. человек, летальность доходила до 60%. Эпидемия сыпного тифа в период Первой мировой войны переросла в пандемию, в течение которой заболели, по разным данным, от 10 млн до 25 млн человек, из которых погибли около 10% [29].

В послевоенный период заболеваемость сыпным тифом наблюдали в Италии, Польше, Югославии,

Румынии, Северной Африке, Южной Америке, Иране и Ираке. Вспышка в Египте охватила 40 тыс. человек, летальность составила 14%. С 1957 г. по 1966 г. в странах Южной Америки было 14478 случаев сыпного тифа, в Европе – 8596, в Африке – 52156, в Азии – 7819 [30].

В СССР к 1940 г. сыпной тиф был ликвидирован как массовое заболевание и, по сравнению с 1920 г., заболеваемость снизилась в 136 раз [31]. В период Великой Отечественной войны случаи заболевания отмечали, главным образом, на временно оккупированных и освобожденных районах, но абсолютные цифры известны только на отдельных территориях. Так, в Смоленской области заболеваемость составляла ~2050 на 100 тыс. населения [32].

В течение 1970-х – 90-х гг. происходило снижение заболеваемости как сыпным тифом, так

Таблица 2. Риккетсиозы, вошедшие в 8-е издание Bergey's Manual of Systematic Bacteriology [5]

Заболевание	Возбудитель	Переносчик	Распространение	
Группа сыпного тифа	Эпидемический сыпной тиф	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Платяная вошь	По всему миру
	Крысиный сыпной тиф	<i>Rickettsia typhi</i>	Блохи	По всему миру
Группа клещевой пятнистой лихорадки	Пятнистая лихорадка Скалистых гор	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Dermacentor andersonii</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Amblyomma cajenensis</i>	Северная и Южная Америка
	Средиземноморская пятнистая лихорадка	<i>Rickettsia conorii</i>	Клещи рода <i>Rhipicephalus</i>	Страны бассейнов Средиземного, Черного и Каспийского морей, Индия, Чили
	Клещевой сыпной тиф Северной Азии	<i>Rickettsia sibirica</i>	<i>Dermacentor nuttali</i> , <i>Dermacentor silvarum</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i>	Восточная и Западная Сибирь, Алтайский, Хабаровский и Приморский края, северные провинции Китая, Пакистан
	Везикулезный риккетсиоз	<i>Rickettsia akari</i>	Гамазовый клещ <i>Allodermomyssus sanguineus</i>	Центральная Украина, восточные районы США, Хорватия, Корея
	Клещевой сыпной тиф Северного Квинсленда	<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i> , <i>Ixodes tasmanii</i>	Австралия (Квинсленд)
	Лихорадка цуцугамуши	<i>Orientia (Rickettsia) tsutsugamushi</i>	Краснотелковые клещи родов <i>Leptotrombidium</i> , <i>Neotrombicula</i>	Япония, страны Юго-Восточной Азии, Океании, Северная Австралия

и его рецидивной формой – болезнью Брилля–Цинссера. В последние годы показатели заболеваемости колеблются от 0,00 до 0,01 на 100 тыс. населения. Однако вшивость остается на высоком уровне – 200–300 на 100 тыс. населения. С большой долей вероятности можно утверждать, что численность переносчика сыпного тифа – платяной вши, значительно ниже, чем в официальной отчетности, так как в ней представлен смешанный педикулез. Необходимо напомнить, что разработан доступный метод дифференциальной диагностики платяных и головных вшей (приказ МЗ РФ № 342 от 26.11.1998 г. «Об усилении мероприятий по профилактике эпидемического сыпного тифа и борьба с педикулезом») и лишь невыполнение этого приказа приводит к искажению информации в России и вызывает удивление зарубежных риккетсиологов.

Однако численность платяных вшей достаточна, чтобы осуществлялась трансмиссия возбудителя. Об этом свидетельствуют данные о выявлении

антител к возбудителю сыпного тифа в сыворотках практически здоровых детей и подростков [33]. Не случайно, что на фоне мнимого благополучия по заболеваемости в регионе возникла вспышка сыпного тифа в психоневрологической больнице в Липецкой области, где заболело 29 человек в течение 2 месяцев [34].

Эпидемиологическая ситуация по сыпному тифу в мире не однозначна. В результате высокого уровня жизни и адекватных социально-гигиенических условий в большинстве развитых стран при отсутствии педикулеза сыпной тиф «самоликвидировался». В то же время ВОЗ на протяжении ряда десятилетий регистрирует высокий уровень заболеваемости в странах Африки (Руанда, Бурунди) и Южной Америки (Боливия, Перу). Там существовали и продолжают существовать очаги эпидемического сыпного тифа, которые стали называть эндемическими, подчеркивая их стабильность на ограниченной территории. В странах с высоко-

Таблица 3. Впервые описанные риккетсиозы

Заболевание	Возбудитель	Переносчик иксодовый клещ	Распространение
Японская пятнистая лихорадка	<i>Rickettsia japonica</i> [14]	<i>Dermacentor taiwanensis</i> , <i>Haemaphysalis longicornis</i>	Южная и Юго-Западная Япония
Израильская пятнистая лихорадка	<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>israeli</i> [15]	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Израиль
Астраханская пятнистая лихорадка	<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>caspiensis</i> [15]	<i>Rhipicephalus pumilio</i>	Астраханская область РФ, Калмыкия, республика Чад (?), Косово (?)
Африканская лихорадка клещевого укуса	<i>Rickettsia africae</i> [16]	<i>Amblyomma hebreum</i>	Южная Африка (Зимбабве, Ботсвана, Эфиопия)
Пятнистая лихорадка островов Флиндерса	<i>Rickettsia honei</i> [17]	<i>Aponomma hydrosauri</i>	Острова Флиндерса (Тасмания)
Калифорнийский блошиный риккетсиоз	<i>Rickettsia felis</i> [18]	Кошачья блоха <i>Ctenocephalides felis</i>	США (Калифорния, Техас)
TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy)	<i>Rickettsia slovaca</i> [19, 20]	<i>Dermacentor</i> spp.	Евразия
Дальневосточный клещевой риккетсиоз	<i>Rickettsia heilongjiangensis</i> [10, 13, 21]	<i>Haemaphysalis concinna</i> , <i>Haemaphysalis japonica douglasii</i>	Хабаровский край, северные провинции Китая
Без названия	<i>Rickettsia parkeri</i> [22, 23]	<i>Amblyomma maculatum</i> , <i>Amblyomma americanum</i>	США
Без названия	<i>Rickettsia aeschlimannii</i> [24, 25]	<i>Rhipicephalus appendiculatus</i> , <i>Hyalomma marginatum</i>	Марокко
Без названия	<i>Rickettsia helvetica</i> [26]	<i>Ixodes ricinus</i>	Швейцария, Франция, Швеция

горным холодным климатом и низким санитарно-гигиеническим уровнем жизни вшивость существует у большинства населения. Это способствует трансмиссии возбудителя сыпного тифа от больных первичным и повторным сыпным тифом к неиммунизированному населению. Если принять во внимание, что в результате персистенции возбудителя в организме переболевшего рецидив может возникнуть и через 10–20–40 лет после первичного заболевания, то можно утверждать, что возбудитель передается из поколения в поколение. Ярким примером служит «гигантская» вспышка сыпного тифа в Бурунди, территории, являющейся эндемическим очагом, где велико число людей, переболевших сыпным тифом в прошлом, а педикулез был поголовным [35]. В течение 2 месяцев 1997 г. переболело 43345 человек, летальность достигла 15%. Подобные вспышки опасны не только своим проявлением, а тем, что после них остается мощный контингент носителей возбудителя – потенциального источника инфекции. При наличии педикулеза инфицированные вши из таких очагов могут заражать людей как на близлежащей территории, так и в отдаленных местах при современных средствах передвижения.

Разработаны прогностические модели заболевания сыпным тифом, которые показывают, что прогноз зависит от уровня платяного риккетсиоза

и наличия переболевших в прошлом. В прогнозе И.А. Абузаровой на примере Смоленской области при педикулезе, составляющем 1%, и при уровне заболеваемости 2,0 на 100 тыс. населения, возможны единичные заболевания эпидемическим сыпным тифом не чаще, чем 1 случай в 2 года [32]. Образовавшиеся в настоящее время новые группы риска – беженцы и люди без постоянного места жительства представляют потенциальную опасность развития эпидемии.

На протяжении многих лет возникает вопрос о природном резервуаре сыпного тифа. В 1963 г. антитела к *R. prowazekii* были обнаружены у летающих белок *Glaucopus volans* в штатах Вирджиния и Флорида (США). В 1975 г. штамм *R. prowazekii* был выделен от летающих белок во Флориде, затем – в Вирджинии [36]. Секвенирование и сравнительный молекулярный анализ гена *rompB* штаммов от летающих белок и *R. prowazekii* «Breinl» и Madrid «E» показали полную гомологию со штаммом Madrid «E» и не абсолютно полную (разница в 12–15 нуклеотидов) со штаммом «Breinl». Авторы полагают, что исследования необходимо продолжить, чтобы сделать вывод о роли летающих белок в эпидемиологии сыпного тифа [37].

Клещевой сыпной тиф Северной Азии впервые описан в Приморском крае в 1936 г. Е.М. Миллем [38]. Его регистрируют в Западной и Восточной

Таблица 4. Заболеваемость клещевым сыпным тифом в Северной Азии в Российской Федерации

Год	Всего		Дети до 14 лет	
	абс. число	на 100 тыс. населения	абс. число	на 100 тыс. населения
1995	2348	1,587	723	2,277
1996	2257	1,525	667	2,1
1997	2347	1,595	651	2,166
1998	2575	1,75	719	2,392
1999	3484	2,373	841	2,899
2000	2667	1,83	651	2,45
2001	3460	2,38	904	3,55
2002	2567	2,0	696	2,9
2003	2121	1,5	495	2,1

Сибири, в Алтайском, Красноярском, Хабаровском и Приморском краях России, в северных провинциях КНДР. Возбудитель – *R. sibirica* выделен в 1938 г. в Красноярском крае от больных и клещей [2]. Переносчиками являются более 20 видов иксодовых клещей родов *Dermacentor*, *Haemaphysalis* и *Ixodes*. Человек заболевает в результате присасывания клещей в природных очагах. Болеют люди всех возрастов и обоих полов. Группами риска являются геологи, строители, осваивающие новые регионы, туристы, дачники. Заболеваемость клещевым сыпным тифом Северной Азии подлежит обязательной регистрации. Подъем заболеваемости, отмеченный в последнее десятилетие (табл. 4), позволил Н.В. Рудакову отнести этот риккетсиоз к возвращающимся (*re-emerging*) инфекциям [39].

В 1999–2000 гг. в Хабаровском крае были выявлены больные риккетсиозом, напоминающим по клиническому течению и эпидемиологии клещевой сыпной тиф Северной Азии, но имеющим и выраженные отличия. ДНК возбудителя из крови больных, тканей первичного аффекта и клещей *Haemaphysalis concinna* и *H. japonica douglasi* была идентична *R. heilongjiangensis* [13, 21]. Ранее эта риккетсия была выделена из клещей *H. concinna* в регионе КНДР, пограничном с Хабаровским краем. *R. heilongjiangensis* детально изучена генетическими методами и номинирована как новый вид [10].

Астраханская пятнистая лихорадка. В 1991 г. была описана клиническая картина и эпидемиология болезни, напоминавшие средиземноморскую пятнистую лихорадку [11]. Возбудитель выделен из крови больных, иксодовых клещей *Rhipicephalus pumilio*, снятых с собак, кошек и ежей [11, 40, 41]. Заболевание с высокой температурой и пятнистой сыпью развивается после присасывания клещей, на месте которого формируется первичный аффект. Болеют люди всех возрастов и обоих полов. Сезон заболеваний – апрель–май, совпадает с парази-

тированием половозрелых клещей *Rh. pumilio*, июль–август – с паразитированием нимф. Идентификация возбудителя происходила на протяжении ряда лет. Его относили к *R. conorii*, затем – к риккетсиям *conori-complex* и лишь в 2003 г. генетическими и филогенетическими методами показано, что возбудитель астраханской пятнистой лихорадки характеризуется с возбудителем израильской пятнистой лихорадки и отличается от *R. conorii*, – возбудителя Средиземноморской пятнистой лихорадки. Он получил статус подвида и назван *R. conorii* subsp. *caspiensis* [42].

Большая часть заболевших ежегодно регистрируется в районе, прилегающем к газо-конденсатному комплексу, выбросы которого оказали влияние на местную иксодофауну и привели к техногенной трансформации природного очага в антропогенный. Случаи заболевания начали отмечать после строительства газо-конденсатного комплекса в Астраханской области. С 1983 г. по 2003 г. зарегистрировано более 2000 случаев заболевания. Таким образом, астраханская пятнистая лихорадка – это новая инфекция, являющаяся результатом техногенного воздействия на природную среду. Кроме Астраханской области заболевание выявлено в Калмыкии и возможно его наличие в Западном Казахстане, куда простирается ареал *Rh. pumilio*. Клиническая картина болезни, клиническая дифференциальная диагностика и эпидемиология детально изучены специалистами в Астраханской области, их результаты нашли отражение в методических рекомендациях практическому здравоохранению [11].

Примечательно, что в Японии, где одновременно с Астраханской пятнистой лихорадкой был выявлен новый риккетсиоз – **японская пятнистая лихорадка**, в течение 12 лет было зарегистрировано только 144 случая болезни [27, 28]. Это подчеркивает, что антропогенный очаг в Астраханской

области проявился после необычного сильного воздействия на природную среду, где численность переносчика и его прокормителей поддерживается на высоком уровне в результате продолжающегося загрязнения воздуха химическими веществами.

Описание клинического течения риккетсиозов не входило в задачи настоящего обзора. Особенности патогенеза и клиники каждого риккетсиоза хорошо изучены в нашей стране и за рубежом [2, 9, 11, 15, 43–46]. Как подчеркивает проф. Рауль, наблюдавший несколько сотен случаев риккетсиозов группы КПЛ, более 40000 случаев сыпного тифа, для первичной клинической дифференциации любого риккетсиоза достаточно эпиданамнеза, а также таких симптомов, как высокая лихорадка, головная боль, пятнистая сыпь.

Серологическая диагностика

Серологическая диагностика риккетсиозов началась в 1916 г. с реакции агглютинации с антигеном из *Proteus vulgaris* и в честь предложивших её авторов называется реакцией Вейля–Феликса. В этой реакции антитела к риккетсиям группы СТ и к возбудителю пятнистой лихорадки Скалистых гор выявляются с РОХ₁₉, к риккетсиям группы КПЛ – с РОХ₂ и к *Orientia tsutsugamushi* – с РОХ_к [2, 47]. С появлением более совершенных реакций с видоспецифичными риккетсиальными антигенами реакция Вейля–Феликса практически не применяется. Однако надо заметить, что с её помощью можно дифференцировать эпидемический сыпной тиф и его рецидивную форму – болезнь Брилля–Цинссера. При массовой диагностике эпидемического сыпного тифа в 40–50-е годы в СССР было отмечено, что у больных с типичной клинической картиной сыпного тифа не выявлены антитела с РОХ₁₉. Позднее это нашло объяснение, так как в этой реакции не выявляются IgM антитела, которые отсутствуют у больных рецидивной формой сыпного тифа. Интересно напомнить, что японская пятнистая лихорадка была выявлена с помощью реакции Вейля–Феликса с РОХ₂ у первых трех больных тогда ещё неизвестной болезнью. Поэтому надо знать об этой старой методике, которой можно воспользоваться при отсутствии дорогостоящих риккетсиальных диагностикумов и современного оборудования.

Уже в 1940-е годы для диагностики риккетсиозов была предложена реакция связывания комплекта (РСК). В наши дни при наличии новых методов, которые будут перечислены далее, в американских и европейских лабораториях РСК не применяется прежде всего в силу недостаточной чувствительности и высокой стоимости. Однако

признают её специфичность, способность выявлять антитела в поздней реконвалесценции и рекомендуют для серологического мониторинга [47].

В 1978 г. была предложена реакция микроиммунофлуоресценции, которая не потеряла своей ценности для идентификации риккетсий до нашего времени [48].

В последующие годы были разработаны реакции агглютинации, непрямо́й гемагглютинации и латекс-агглютинации, иммуноферментный метод, Western и Line иммуноблотинги. Они находили применение в исследовательских работах и при диагностике в специализированных риккетсиозных лабораториях. Анализируя достоинства и недостатки этих методов, хочется отметить, что иммуноферментный метод высокочувствителен и специфичен для выявления антител в низких титрах [47]. В этом мы убедились при оценке вакцины, где антитела к *S. burnetii* у вакцинированных на 60-й день были обнаружены по РСК в 40%, в РНИФ – в 55%, а иммуноферментным методом – в 80% случаев [49].

«Золотым стандартом» для диагностики риккетсиозов является реакция непрямо́й иммунофлуоресценции, рекомендованная ВОЗ. Распространенным является её микровариант, когда корпускулярный антиген наносится на предметное стекло в очень малом («точечном») объеме и соответственно требуется микрообъем исследуемой сыворотки. В референтных лабораториях ВОЗ для устранения неспецифических результатов рекомендуют разведение исследуемой сыворотки изотоническим раствором хлорида натрия с добавлением 3% обезжиренного сухого молока. РНИФ пригодна для одновременного исследования на одном предметном стекле до 9 антигенов [47].

В нашей стране применяют РНИФ, иммуноферментный метод, реакции непрямо́й гемагглютинации и также РСК с растворимыми группоспецифичными антигенами к риккетсиям групп СТ и КПЛ [50]. Коммерческий выпуск корпускулярных антигенов отсутствует, их малыми сериями готовят в референтном центре ВОЗ и Центре по риккетсиозам РФ в ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Омском НИИ природноочаговых инфекций и в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в Санкт-Петербурге. Антигены для РСК и непрямо́й гемагглютинации выпускает предприятие «Биомед» (Пермь).

Лечение

Риккетсиозы являются примером инфекций, в лечении которых антибиотики сыграли и играют решающую роль.

Лечение риккетсиозов, особенно характери-

зующихся высокой летальностью, остро нуждались в этиотропных препаратах. В XX столетии антибиотик хлорамфеникол был впервые применен в 1948 г. для лечения пятнистой лихорадки Скалистых гор. В дальнейшем, в связи с высокой токсичностью данный препарат использовался относительно редко. Следующий антибиотик – тетрациклин оказался эффективным и менее токсичным. С появлением всё новых антимикробных препаратов было необходимо их экспериментальное изучение. Чувствительность *R. rickettsii* и *R. conorii* была исследована в культурах клеток Vero к следующим антибиотикам: хлорамфениколу, доксициклину, тетрациклину, эритромицину, спирамицину, джозамицину, рокситромицину, пристиномицину, пефлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину и спарфлоксацину. Полученные результаты свидетельствуют, что наибольшей *in vitro* активностью против указанных видов риккетсий обладают тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол и рифампицин. Хинолоны – ципрофлоксин, пефлоксацин, офлоксацин и спарфлоксацин также были активны. Низкой активностью характеризовались спирамицин, джозамицин, рокситромицин и пристиномицин, а также аминогликозиды и бета-лактамы. Исследование действия антибиотиков на риккетсии, которые культивировали на куриных эмбрионах, было трудно интерпретировать. В опытах на лабораторных животных при внутрибрюшинном пути заражения действие антибиотиков может быть оценено на основании длительности лихорадки и выживаемости животных. Исследование действия антимикробных препаратов на собаках, инфицированных *R. rickettsii*, показало, что доксициклин, хлорамфеникол и офлоксацин оказывали лечебное действие. Риккетсии группы сыпного тифа были изучены на тех же моделях. На культурах клеток была отмечена эффективность хлорамфеникола, тетрациклина, доксициклина, миноциклина, рифампицина. Очень важно отметить, что к последнему был резистентен *R. prowazekii* штамм Мадрид «Е», т. н. вакцинный штамм. Неэффективными в отношении группы СТ оказались бета-лактамы и аминогликозиды. Химиотерапевтическая эффективность многих современных антибиотиков на лабораторных животных не изучалась [51].

Опыт антибиотикотерапии риккетсиозов есть во многих странах. Пожалуй, наибольший опыт в этой области накоплен во Франции при лечении Средиземноморской пятнистой лихорадки в госпитале Тимон в Марселе (Франция). В этом же госпитале находится и референтная лаборатория ВОЗ. В этой лаборатории исследовали действие 13 антибиотиков в отношении 27 видов риккет-

сий [51]. В эксперимент были взяты *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. australis*, *R. akari*, *R. japonica*, *R. africae*, *R. mongolotimoniae*, *R. slovakia*, возбудители Израильской и Астраханской пятнистых лихорадок, а также непатогенные риккетсии. Была определена чувствительность к доксициклину, хлорамфениколу, рифампицину, амоксициллину, офлоксацину, гентамицину, ко-тримоксазолу, ципрофлоксацину, пефлоксацину, эритромицину, джозамицину, кларитромицину и пристиномицину. Установлена чувствительность всех видов риккетсий к доксициклину, хлорамфениколу и фторхинолонам. Бета-лактамы, аминогликозиды и ко-тримоксазол обладали низкой активностью. *R. massiliae*, *R. montana* (позднее *montanensis*), *R. aeschlimanii* и *R. rhipicephali* были резистентны к рифампицину, что было использовано как идентификационный систематический признак. К джозамицину были чувствительны риккетсии группы КПЛ. Этот препарат успешно применяли при лечении Средиземноморской пятнистой лихорадки у детей и беременных женщин.

В клинической практике, по мнению ряда авторов, препаратом выбора является доксициклин. Его назначают по 200 мг в сутки в течение 2–5 дней, включая 24 часа после нормализации температуры тела. Во время вспышки сыпного тифа в Бурунди даже одна доза доксициклина купировала развитие инфекции, однако для предупреждения рецидива рекомендуется 2-недельное лечение [45]. В России в качестве препаратов выбора при риккетсиозах применяются тетрациклин и доксициклин.

Заключение

Значение риккетсиозов в инфекционной патологии человека в глобальном масштабе велико. В России имеет место гиподиагностика сыпного тифа и болезни Брилля–Цинссера, что при высоком уровне педикулеза среди групп риска представляет потенциальную опасность возникновения эпидемических вспышек.

Риккетсиозы, передаваемые иксодовыми клещами, в силу связи с ареалом переносчика, имеют региональное значение. Они детально представлены в специальных изданиях, их диагностика, лечение и профилактика обеспечены современными средствами.

Число нозологических форм эндемических риккетсиозов за последние 20 лет возросло с 6 до 12 в результате применения молекулярно-биологических (генетических) методов выявления и идентификации. Новые (emerging) риккетсиозы описаны в США, Западной, Центральной и Восточной Европе, Африке, КНДР, Японии и Австралии.

В Астраханской области техногенная трансформация природной среды привела к формированию антропоургического очага нового риккетсиоза с высокой заболеваемостью – Астраханской пятнистой лихорадки.

Как показал исторический опыт, ряд клинических форм риккетсиозов выявлен значительно позже выделения их возбудителей. Так, риккетсиоз, вызываемый *R. parkeri*, был описан только через 60 лет после выделения возбудителя, изначально считавшегося непатогенным. То же произошло с

риккетсиозами, вызываемыми *R. slovaca*, *R. africae* и *R. massiliae*. В России, как и в других странах, выделен ряд непатогенных риккетсий от клещей, и их роль предстоит еще оценить.

Представляется полезным для здравоохранения и развития фундаментальных исследований восстановить имеющийся опыт по организации регулярных риккетсиозных конференций в масштабе страны, издание трудов, обобщающих опыт работы научных и практических работников в рамках Всероссийского Центра по риккетсиозам.

Литература

1. Harden V. Rocky mountain spotted fever: history of a twentieth century disease. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.
2. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. М., Медицина; 1972.
3. Gimenez D.F. Staining rickettsiae in yolk sac cultures. Stain Technol 1964; 39:135-40.
4. Garrity G.M., Holt J.G. Road Map to the Manual. In: Bone D.R., Castenholz R.W., editors. Bergeys' manual of systematic bacteriology. 2nd ed., Vol 1. Springer; 2001. p. 157.
5. Weiss E., Moulder J.W. Order 1. Rickettsiales, Gieszekiewicz, 1939, 25. In: Kreig N.R., Holt J.G., editors. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 1. London: Williams and Wilkins; 1984. p. 687-729.
6. Gilles M., Vandamme P., De Vos P., Swings J., Kerstens K. Polyphasic Taxonomy. In: Bergey's manual of systematic bacteriology. 2nd ed. Vol.1, p. 43-8.
7. Tamura A., Ohashi N., Urakami H., Miyamura S. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov. as *Orientia tsutsugamushi* comb nov. Int J Syst Bacteriol 1955; 45:598-91.
8. Brenner D.J., O'Connor S.F., Winkler H.H., Stelgewart AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* *Rochalimaea* with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov. *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb nov., and *Bartonella elizabethae* comb.nov. and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. Int J Bacteriol 1993; 43:777-86.
9. Roux V., Raoult D. Phylogenetic analysis and taxonomic relationships among the genus *Rickettsia*. In: Raoult D., Brouqui P., editors. *Rickettsia* and rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Marseille: Elsevier; 1999. p. 52-66.
10. Fournier P.E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., Wu J., Raoult D. Gene sequence-based criteria for identification of new *Rickettsia* isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. J Clin Microbiol 2003; 41:5456-65.
11. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина; 2002. 176 с.
12. Beati L., Keirans J.E. Analysis of the systematic relationships among ticks of the genera *Rhipicephalus* and *Boophilus* (Acari: Ixodidae) based on mitochondrial 12S ribosomal DNA gene sequences and morphological characters. J Parasitol 2001; 87:32-48.
13. Медяников О.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого риккетсиоза, вызываемого *Rickettsia heilongjiangensis*, на Дальнем Востоке России. Дисс. канд. мед. наук. М., 2004.
14. Uchida T., Uehiyama T., Rumana K., Walker D.H. *Rickettsia japonica* sp. nov. the Etiological Agents of spotted Fever Group Rickettsiosis in Japan. Int J Syst Bacteriol 1992; 42:303-5.
15. Drancourt M., et al. Biological variations in 412 Patients with Mediterranean Spotted Fever. Ann N.-Y. Acad Sci 1990; 590:39-40.
16. Kelly P.J., Beati L., Mason P.K., et al. *Rickettsia africae* sp. nov. the Etiological Agent of African Tick Bite Fever. Int J Bacteriol 1990; 46:611-4.
17. Stenos J., Roux V., Walker D., Raoult D. *Rickettsia honei* sp. nov., the aetiological agent of Flinders Island spotted fever in Australia. Int J Syst Bacteriol 1998; 48:1399-404.
18. Higgins J.A., Radulovic S., Schriefer M.E., Azad A.F. *Rickettsia felis*: a New Species of Pathogenic *Rickettsia* isolated from Cat Fleas. J Clin Microbiol 1996; 34:671-4.
19. Lakos A. Tick-borne (lymphadenopathy) (TIBOLA) Clin Microbiol Infect 2001; 7:228.
20. Rehacek J., Tarasevich I. Acari borne Rickettsiae and Rickettsioses in Eurasia. «Veda» Slovak Head Sci:1988.
21. Mediannikov O.Y., Sidelnikov Y., Ivanova L., et al. Acute Tick-borne Rickettsiosis Caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. Emerg Infect Dis 2004; 10.
22. Paddock C.D., Sumner J.W., Comer J.A., et al. *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. Clin Infect Dis 2004; 38:805-11.
23. Parker R.R., Kohls G.M., Cox G.W., Davis G.S. Observation on an infectious agent *Amblyomma maculatum* Public Health Rep 1939; 54:1482-4.
24. Beati L., Meskini M., Thiers B., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov. a New Spotted Fever Group Rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* Ticks. Int J Syst Bacteriol 1997; 47:548-94.
25. Raoult D., Fournier P.-E., About Ph., Caron F. First Documented Human *Rickettsia aeschlimannii* Infection. Emerg Infect Dis 2002; 8:748-9.

26. Beati L., Peter O., Burgdorfer W., Aeschlimann A., Raoult D. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. is a Distinct Species of the Spotted Fever Group of Rickettsiae. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43:521-6.
27. Mahara F., Fugita H., Takada N. Overview of Japanese Spotted Fever-Epidemiology and Clinical Features. *Proceedings of the International Congress on Rickettsiae and Rickettsial Diseases; Ljubljana, Slovenia; 2002 Sep 4-7. Ljubljana: MIDA; 2002.*
28. Mahara F. Japanese spotted fever. In: *Rickettsiae and Rickettsial Diseases*. Kazar J., Toman R., eds. 1996. p. 641-6.
29. Тарасевич И.В. Сыпной тиф. В кн.: *Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке*. М., Медицина; 2003. с. 474-85.
30. Боев Б.В., Барабаш В.К., Тарасевич И.В. Математические модели в системе прогнозирования заболеваемости сыпным тифом. В сб.: *Эпидемиологическая кибернетика: модели, информация, эксперименты*. М.: АМН – НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; 1991. с.153-60.
31. Бургасов П.Н. Состояние и перспективы дальнейшего снижения инфекционных заболеваний в СССР. М.: Медицина; 1987.
32. Абузярова И.А. Эпидемиология и прогнозирование болезни Брилля и сыпного тифа на примере Смоленской области. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 1984.
33. Тарасевич И.В., Фетисова Н.Ф. Сыпной тиф. *ЗНИСО, МЗ РФ*, 1995; (2):9-15.
34. Савельев С.И., Щукина И.А., Мищук В.И., и др. Вспышка эпидемического сыпного тифа в Липецкой области. *ЗНИСО, МЗ РФ*, 1998; (1):7-11.
35. Raoult D., Ndihohubwayo J.B., Tusso-Dupont H., et al. Giantic outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998; 352:1-15.
36. Bozeman F.M., Masiello S.A., Williams M.S., Elisberg B. L. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. *Nature* 1975; 255:545-7.
37. Moron C.G., Yu Xue-Tie Crocquence-Valdes P., Walker D.A. Sequence analysis of the romB gene of *Rickettsia prowazekii* isolated from flying squirrels. In: Raoult D., Brouqui P., editors. *Rickettsia and rickettsial diseases at the turn of the third millennium*. Marseille: Elsevier; 1999. p. 48-51.
38. Бароян О.В. Судьба конвенционных болезней. М.: Медицина; 1971.
39. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. Омск: Полиграф. центр ОГМА; 2001.
40. Makarova V.A., Tarasevich I.V., Stepanov A.T. Causative agent of «Astrakhan» spotted fever. *Proceedings of the 5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Oslo, Sweden; 1991.*
41. Tarasevich I.V., Makarova V.A., Fetisova N.F., et al. Astrakhan fever: new spotted fever group rickettsiosis. *Lancet* 1991; 337:172-3.
42. Fournier P.-E., Raoult D. Proposal to create subspecies within the *Rickettsia conorii* complex and emended description of *Rickettsia conorii*. *Proceedings of the International Congress on Rickettsiae and Rickettsial Diseases; Ljubljana, Slovenia; 2002 Sep 4-7. Ljubljana: MIDA; 2002.*
43. Здродовский П.Ф. Сыпной тиф и болезнь Брилля. М.: Медицина; 1965.
44. Лобан К.М. Важнейшие риккетсиозы человека. М.: Медицина; 1980.
45. Raoult D., Roux V. Rickettsioses as Paradigms of New or Emerging Infectious Diseases *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:694-719.
46. Parola Ph., Raoult D. Ticks and tick-borne bacterial disease in humans: an emerging infectious thread. *Clin Infect Dis* 2001; 32:897-928.
47. La Scola B., Raoult D. Laboratory diagnosis of Rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases minireview. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2715-27.
48. Philip R.N., Casper E.A., Burgdorfer W., Gerloff R.K., Hugues L.E., Bell E.J. Serologic typing of rickettsiae of spotted fever group by microimmunofluorescence. *J Immunol* 1978; 121:1961-8.
49. Krutitskaya L., Tokarevich N., Zhebrun A., et al. Autoimmune component in individuals during immune response to inactivated combined vaccine against Q fever. *Acta Virol* 1996; 40:173-7.
50. НИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. Серологические методы диагностики риккетсиозов (Методические рекомендации). Москва; 1988.
51. Rolain J.M., Maurin M., Vestris G., Raoult D. *In vitro* susceptibilities of 27 Rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1537-41.