

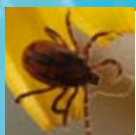
№ 1 (14)  
АПРЕЛЬ  
2012

# ВЕСТНИК

«ЛАБОРАТОРИИ ДНК-ДИАГНОСТИКИ»

**ТЕМА НОМЕРА:**

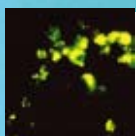
**ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ,  
ПЕРЕДАЮЩИХСЯ КЛЕЩАМИ**



**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ  
В ДИАГНОСТИКЕ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ**



**ИКСОДОВЫЙ  
КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ**



**МОНОЦИТАРНЫЙ  
ЭРЛИХИОЗ ЧЕЛОВЕКА**



**ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ  
АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА**



**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ  
БОЛЕЗНИ ЛАЙМА**

# ВЕСТНИК

«ЛАБОРАТОРИИ ДНК-ДИАГНОСТИКИ»

АПРЕЛЬ, 2012, № 1 (14)

## Содержание

Заболевания, передающиеся клещами. Краткий обзор.....	3
Краткие сведения о биологии иксодовых клещей.....	5
Рекомендации по удалению клеща и его подготовке к проведению лабораторного исследования.....	10
Возможности применения молекулярных методов в диагностике клещевых инфекций .....	11
Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) .....	18
Моноцитарный эрлихиоз человека .....	26
Гранулоцитарный анаплазмоз человека .....	30
Критерии диагностики болезни Лайма.....	обложка 3



**Е. В. Селиванов**, главный редактор, к. м. н., заместитель директора ООО Медицинский центр «Лаборатория ДНК-Диагностики» по лечебной работе

### Уважаемые читатели!

За окном весна, и проблема инфекций, передающихся при укусе иксодовых клещей, уже стала весьма актуальной. Если десять лет назад при обсуждении этого вопроса все внимание уделялось почти исключительно клещевому энцефалиту, то сегодня известно как минимум три новых инфекции. И хотя эти новые инфекции не столь смертоносны, как клещевой энцефалит, их диагностика бывает достаточно непростой. Поэтому мы решили весенний номер журнала сделать тематическим, полностью посвятив его освещению проблемы заболеваний, передающихся клещами, с позиций лабораторной диагностики.

Редакция выражает благодарность авторам, любезно откликнувшимся на просьбу опубликовать свои материалы о клещевых инфекциях в нашем журнале.

Сеть медицинских центров



**Вестник «Лаборатории ДНК-Диагностики» — корпоративное издание ООО Медицинский центр «Лаборатория ДНК-Диагностики».**

**Наш адрес:** г. Барнаул, ул. А. Петрова, 247. **Тел./факс:** 3852 289060. **E-mail:** otvet@dnklab.com. **Web:** www.dnklab.ru.

**Главный редактор:** Е. В. Селиванов. **Технический редактор:** Е. Н. Звягинцев. **Печать и допечатная подготовка:** типография Printexpress, г. Барнаул, ул. Кирова, 47, тел./факс: 3852 363626.

**Тираж:** 500 экз.



## ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ КЛЕЩАМИ. КРАТКИЙ ОБЗОР

Селиванов Е. В.

Россия — один из самых больших мировых ареалов распространения инфекционных заболеваний, передающихся иксодовыми клещами. Каждую весну и лето по поводу укуса клеща к врачам различных специальностей обращается несколько сотен тысяч пациентов. Особенно остро эта проблема стоит в регионах Западной и Восточной Сибири. Нам не удалось получить данные о числе пострадавших от укусов клещей людей, ведь далеко не все обращаются за медицинской помощью, но о массовости проблемы говорит тот факт, что в 2011 году более 12 тыс. человек получили профилактику противоклещевым иммуноглобулином только в г. Новосибирске.

Известно, что таежные клещи служат переносчиками целого ряда болез-

ней человека, возбудителями которых являются вирусы, бактерии и простейшие (табл. 1).

Всем перечисленным инфекциям присущи некоторые общие черты: природная очаговость, сезонность (обычно весенне-летняя), передача человеку возбудителя иксодовыми клещами во время кровососания, острое начало болезни, лихорадка, симптомы интоксикации, признаки поражения нервной системы, различные высыпания на коже.

При акте кровососания клещ впрыскивает в кожу человека обезболивающие, сосудорасширяющие и другие вещества, а вместе с ними и возбудителей, которые находятся в кишечнике и слюнных железах клещей. Присасывание клеща, как правило, не вызывает боли и проходит

Таблица 1

Заболевания, передающиеся с клещами, и их возбудители

Заболевание	Возбудитель
Клещевой энцефалит	Вирус клещевого энцефалита семейства <i>Raviviridae</i>
Клещевой боррелиоз (Лайм-боррелиоз)	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Эрлихиоз	<i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Ehrlichia equi</i> , <i>Ehrlichia muris</i>
Анаплазмоз	
Клещевые пятнистые лихорадки: — клещевой сыпной тиф — пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.	Различные виды риккетсий
Клещевые геморрагические лихорадки	Вирусы геморрагических лихорадок
Бабезиоз	<i>Babesia microti</i> и другие
Редкие клещевые лихорадки — лихорадка Кеморово — лихорадка Липовник	Вирусы семейства <i>Reoviridae</i> ( <i>Orbivirus</i> )

незаметно; наиболее излюбленные места присасывания — шея, подмышечные впадины, грудная клетка и паховые складки. Напившийся крови клещ увеличивается в размере в десятки раз, принимая форму плотного серого или светлого шарика.

Около 25% заболевших лиц не указывают на присасывание клещей: оно происходит или в течение короткого периода времени, или в области тела, трудной для обнаружения.

Первые четыре заболевания нашего списка являются лидерами весенне-летних вспышек заболеваний, передающихся клещами, и самыми массовыми, поэтому мы расскажем о них более подробно, в отдельных статьях. Вкратце поговорим об оставшихся заболеваниях.

### Клещевые пятнистые лихорадки

Группа клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) включает ряд природно-очаговых заболеваний, вызываемых риккетсиями:

- клещевой сыпной тиф Северной Азии;
- марсельская или средиземноморская лихорадка;
- пятнистая лихорадка Скалистых гор;
- везикулезный риккетсиоз;
- японская пятнистая лихорадка;
- израильская пятнистая лихорадка;
- африканская лихорадка клещевого укуса;
- астраханская пятнистая лихорадка;
- дальневосточный клещевой риккетсиоз.

Список этот продолжает пополняться, открываются новые представители риккетсий, описываются прежде неизвестные заболевания.

В России природные очаги КПЛ широко распространены. **Клещевой сыпной тиф Северной Азии** (возбудитель *Rickettsia sibirica*) регистрируют в Западной и Восточной Сибири, Алтайском, Красноярском, Хабаровском и Приморском краях. В начале XXI века заболева-

емость увеличилась, ежегодно выявляется до 3 тыс. и более случаев; это наиболее распространенный в России риккетсиоз.

**Марсельская лихорадка** (возбудитель *R. conorii*) встречается в прибрежных районах Черного и Азовского морей; **астраханская лихорадка** (возбудитель *R. conorii* субтип *caspiensis*) — в низовьях Волги, на территории Астраханской области, Калмыкии и Западном Казахстане.

Всем КПЛ присущи некоторые общие клинические признаки, среди которых: наличие первичного аффекта на месте присасывания клеща в виде папулы или безболезненного небольшого инфильтрата с некрозом в центре, покрытого темной (черной) корочкой/струпом; регионарный лимфаденит; острое начало заболевания после инкубационного периода, средняя продолжительность которого составляет 1–2 недели; циклическое течение (начальный период — до появления сыпи; затем периоды разгара и реконвалесценции); ознобы, лихорадка от 3 до 10 дней; интоксикация (как правило, умеренная); головная боль, слабость, миалгия, артралгия, бессонница; гиперемия кожи лица и шеи, склерит, конъюнктивит; увеличение печени; появление экзантемы на 3–4 день после повышения температуры тела. Сыпь обычно обильная, пятнисто-папулезная, на коже туловища и конечностей, в том числе нередко на ладонях и подошвах, незудящая. Через 5–7 дней сыпь исчезает, на ее месте остается пигментация кожи.

КПЛ протекают, как правило, доброкачественно. Исключение составляет пятнистая лихорадка Скалистых гор, встречающаяся в Северной и Южной Америке.

Диагноз КПЛ базируется на данных эпидемиологического анамнеза (пребывание в природном очаге в сезон активности клещей) и характерном клиническом симптомокомплексе: первичный аффект на месте присасывания клеща, полиморфная экзантема, лихорадка.

Описаны тысячи видов клещей, но эпидемиологическое значение для человека имеют лишь некоторые из них. В основном это представители надсемейства Ixodoidea отряда Parasitiformes, к которым относятся распространённые в России таёжный клещ (*Ixodes persulcatus*), европейский лесной клещ (*Ixodes ricinus*) (оба вида могут служить источником вируса клещевого энцефалита, возбудителей болезни Лайма, риккетсиозов, бабезиоза), клещи рода *Dermacentor* (переносчики омской геморрагической лихорадки, лихорадок Кемерово и Липовник, и, по некоторым данным, туляремии), клещи *Rhipicephalus sanguineus* (переносчики астраханской и марсельской лихорадки), клещи рода *Hyalomma* (переносчик крымской геморрагической лихорадки)

# Краткие сведения о биологии иксодовых клещей

по материалам [www.entomologs.ru](http://www.entomologs.ru)

Иксодиды (сем. Ixodidae) распространены во всех частях света в различных ландшафтных зонах. В странах умеренного климата насчитывают около 60 видов, 30 из них зарегистрированы как носители возбудителей болезней человека и животных. Иксодиды — активно нападающие облигатные кровососы на всех стадиях своего развития.

Это в основном пастбищные паразиты, подстерегающие животных-хозяев в открытой природе. При таком образе жизни вероятность встречи паразита с хозяином невелика и поддержание численности паразита обеспечивается целым рядом специальных приспособлений. Круг животных-прокормителей, как правило, довольно широк. Взрослые клещи большинства видов питаются на крупных животных — копытных, хищниках, а личинки и нимфы — на грызунах, насекомоядных, мелких хищниках, птицах, ящерицах. Взрослые клещи многих видов могут сосать кровь человека. Иксодиды способны долго голодать, обычно по несколько месяцев, некоторые виды до двух лет. Клещи всползают на хозяина с земли или растительности. Они подстерегают животных на низкорослых растениях, сидя в характерной позе с выставленными вперед передними ногами, на лапках которых имеются обонятельные органы (органы Галлера). Прицепившись к животному, клещ отыскивает подходящее место и присасывается.

Имаго твердых клещей имеют плоское, овальное тело длиной от 3 до 25 мм, в зависимости от вида. Биотопами этих клещей являются: пастбища, луга, леса различного типа, норы животных, пещеры. Клещи рода *Rhipicephalus* приспособились к обитанию в хозяйственных постройках человека.

Иксодиды на каждой фазе развития питаются один раз. Все их строение приспособлено к такому способу питания. Клещи присасываются надолго, обычно на несколько дней, и высасывают за это время много крови, многократно увеличивая вес. Их наружный хитиновый скелет образует местами уплотненные участки — склериты. При насасывании крови участки тела между склеритами растягиваются и клещи (самки, нимфы, личинки) увеличиваются в размерах до 300 раз. Ротовые органы имеют вид «головки» и приспособлены для длительной фиксации в коже хозяина. Пальцы хелицер режущие, сложной формы; хорошо развит срединный вырост основания «головки» — гипостом с рядами фиксационных зубчиков.

Питание иксодид представляет длительный сложный процесс, в течение которого клещ не только сосет кровь, но и развивается. Наблюдаются деления клеток и характерные физиологические изменения некоторых органов, в частности слюнных желез и кишечника, которые начинают функционировать лишь через некоторое время после присасывания;

покровы не только растягиваются, но и растут, не линяя — явление у членистоногих редкостное. Характерные изменения наблюдаются и в коже хозяина вокруг внедрившихся ротовых органов клеща.

Тип паразитизма отражается и на жизненном цикле. Спаривание чаще происходит на хозяине. Для нормального созревания яиц необходимо, чтобы самка приняла определенное, достаточно большое количество крови. Плодовитость очень высока, причем самка, покинув хозяина и переваривая кровь, кладет яйца одной кладкой и погибает. Обычно в кладке бывает несколько тысяч яиц. Послезародышевое развитие включает только три фазы — личинку, единственную нимфу и взрослую фазу. Для превращения в следующую фазу клещ должен насосаться крови. По тому, сколько раз клещ в течение цикла нападает на нового хозяина, различают трех-, двух- и однохозяинных иксодид. Большинство видов — треххозяинные. Клещ на каждой фазе развития нападает на нового хозяина и, напитавшись, покидает его; личинки и нимфы обычно питаются на мелких животных, а взрослые — на крупных. У двуххозяинных видов личинка, напитавшись, превращается на хозяине в нимфу, которая тут же снова присасывается и, напитавшись, уходит с животного. Взрослые клещи подстерегают нового хозяина. У однохозяинных видов развитие протекает на теле одного животного, и уходит только насосавшаяся крови самка, чтобы отложить яйца. Двух- и однохозяинный типы развития есть, по существу, переход от временного паразитизма к постоянному, что имеет приспособительное значение как средство снижения смертности от недостатка встреч с животными-прокормителями. Другое отклонение — это переход к норовому паразитизму, наблюдаемый у некоторых иксодид грызунов и птиц. При этом обычно возрастает специфичность в выборе хозяина вплоть до приуроченности к одному виду животного, обитателю норы, но сохраняется треххозяинный тип развития, т. е. клещ в течение цикла

развития трижды нападает на животных.

Общая длительность жизненного цикла различна. У одних видов цикл одnogодичный, зимует самка в состоянии диапаузы, яйца она откладывает весной, молодь превращается во взрослых клещей в течение теплого сезона. Есть виды, развивающиеся больше года, например трехгодичные. В этом случае зимуют личинки, нимфы и взрослые клещи разных поколений и для превращения каждой фазы в следующую требуется целый теплый сезон. На юге есть виды, успевающие в течение лета проделать несколько генераций. Массовое паразитирование на животных наблюдается в различные периоды, но вполне определенные у каждого вида в том или ином районе, например только весной, весной и осенью, от весны до половины лета и т. п. Есть виды, зимующие на теле животных.

**Таежный клещ** (*Ixodes persulcatus* P. Sch.) и **европейский лесной клещ** (*I. ricinus* L.) являются обитателями лесов, но встречаются также на лугах, в кустарниках. Ареал таежного клеща в России находится в пределах средней и южной подзон тайги, на западе он захватывает Московскую, Ленинградскую области, на севере — Карелию, заходит в Белоруссию, Прибалтику. Ареал европейского лесного клеща на востоке и севере совпадает с ареалом таежного клеща вплоть до левого берега Волги, кроме того, распространен в Прибалтике, Крыму, на Кавказе.

Оба вида полифаги и могут питаться на всех видах млекопитающих, птицах, рептилиях. Личинки и нимфы питаются на мышевидных грызунах, бундуках, белках, зайцах и других мелких млекопитающих, а также на насекомоядных птицах. Самки взбираются на растения, подстерегают подходящую добычу — хозяина-прокормителя — в течение 1-4 недель, к которому присасываются. Нападают на копытных, хищных зверей. На человека, в основном, нападают имаго и нимфы. Природными биотопами клещей рода *Ixodes* являются смешанные

леса, ельники, вырубки в тайге, тропы в лесах, колки в лесостепной зоне. В последние годы этих клещей обнаруживают в озелененной зоне городов, на дачных участках, расположенных на окраинах городов, на кладбищах, в парках, рекреационных зонах населенных пунктов, куда они могут быть занесены птицами, грызунами и другими животными. Наличие длительного существования популяций в населенных пунктах свидетельствует о том, что прокормителями клещей стали собаки, кошки, парковые животные.

В зависимости от условий, развитие клещей может происходить в течение 2-3 лет. При трехгодичном цикле каждый год клещи паразитируют на одной стадии развития, после чего появляется период диапаузы. В северных регионах развитие *I. persulcatus* может продолжаться до 4 лет. Полностью напитавшаяся самка откладывает до 10000 яиц. Активность клещей проявляется уже при температуре 0,3-1°C, свыше 20°C клещи становятся менее активными. Зимуют все стадии развития в трещинах, в поверхностных слоях почвы, в лесной подстилке. Без пищи клещи многих видов могут выживать от 1 месяца до 3 лет. Срок развития преиминальных стадий определяется температурой и относительной влажностью воздуха и колеблется от 2 до 20 недель.

Максимальная активность половозрелых таежных клещей проявляется в мае-июне, личинки появляются в середине лета. Голодные и напившиеся крови личинки зимуют. На следующий год к концу теплого сезона появляются нимфы и взрослые особи. У *I. ricinus* численность имаго имеет 2 максимума: в апреле-мае и августе-сентябре. В середине лета активны, главным образом, личинки и нимфы, питающиеся на мелких млекопитающих.

Клещи реагируют на присутствие животного или человека на расстоянии 5-10 метров, чем объясняется скопление клещей у троп дорог, по которым передвигаются животные и люди. Продолжительность жизни имаго таежного клеща составляет 17-35 суток, европей-

ского лесного клеща — 57-106 суток.

Клещи остаются на теле хозяина несколько дней и могут быть перенесены животными и птицами на значительные расстояния.

Клещи рода **Dermacentor** относятся к степным формам, однако, некоторые виды являются обитателями лиственных и смешанных лесов. Отличаются белым эмалевым рисунком на спинном щитке. Распространены в южной половине долины лесов, в России от западных границ Красноярского края, в горах Крыма, Кавказа, Казахстана, Киргизии, Алтая. Держится он на сырых кустарниково-луговых участках. Взрослые паразитируют весной на скоте, нередко в массе, на крупных диких животных, иногда на зайцах, ежах; могут присасываться и к человеку; молодые фазы обычны на грызунах, насекомоядных. Развитие протекает по треххозяинному циклу и у отдельных видов заканчивается в течение года. Наиболее широко распространены виды *D. reticulatus* F. (= *pictus*) и *D. marginatus* Suiz.

На Юге России обитают клещи рода **Hyalomma**. Большинство видов встречается в степнопустынных и пустынных ландшафтах. Некоторые виды заселяют закрытые помещения: скотные дворы, кошары, стойла. *H. marginatum* Koch — крупные клещи. Развитие происходит по двуххозяинному циклу. Имаго питается на крупных домашних животных в течение всего теплого периода, личинки и нимфы — на птицах и мелких млекопитающих. Цикл развития длится 1 год. Из яиц через 1,5-2 месяца вылупляются личинки. Личинки и нимфы питаются на грызунах, ежах, кормящихся на земле птицах. Сытые нимфы в том же сезоне линяют на имаго. Голодные имаго зимуют. Клещи рода *Hyalomma* — активно нападающие кровососы. С расстояния нескольких метров они преследуют животных (человека), руководствуясь обонянием и зрением. Покинув хозяина, сытые самки до наступления жары уползают в укрытия, оставляя на песке характерный след.



**Некоторые иксодовые клещи, встречающиеся на территории России**

1. Собачий клещ (*Ixodes ricinus*).
2. Клещи рода *Dermacentor*.
3. Таежный клещ (*Ixodes persulcatus*).
4. Коричневый собачий клещ *Rhipicephalus sanguineus*.
5. Клещ рода *Hyalomma*.

фото 1 — WWalas/Wikipedia,  
фото 2-5 — entomologs.ru

**Лабораторная диагностика** КПЛ затруднена. Процедуры по выделению возбудителя из крови или другого клинического материала дорогостоящи, требуют больших затрат времени и опасны для персонала лаборатории. Подтверждением диагноза служит выявление антител к антигенам соответствующих риккетсий в различных лабораторных методах: реакции непрямо́й иммунофлуоресценции (РНИФ), ИФА, реакции связывания комплемента (РСК), реакции непрямо́й гемагглютинации (РНГА). Кроме того, образование антител начинается с четвертого дня и достигает пика после 10 дней заболевания. Да и, фактически, реагентов для выявления антител риккетсий в наличии часто не бывает. Молекулярно-биологическая диагностика для рутинной диагностики риккетсиозов не разработана.

Лечение КПЛ проводится препаратами тетрациклинового ряда (доксциклин по 0,2 г/сутки), фторхинолонами (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки) или макролидами (эритромицин по 0,5 г 4 раза в сутки).

**Клещевые геморрагические лихорадки**

Вызываются вирусами клещевых геморрагических лихорадок:

- омская геморрагическая лихорадка;

— крымская геморрагическая лихорадка.

Для этих заболеваний характерен короткий инкубационный период (2–7 дней) и наличие типичных геморрагий. Температура высокая. Наиболее опасна крымская геморрагическая лихорадка. Заражение происходит не только при укусе инфицированным клещом или его раздавливании, но также при попадании на кожу или слизистые оболочки крови и кровянистых выделений больного.

Своевременная этиологическая лабораторная диагностика затруднена. Специфической молекулярно-биологической диагностики пока также нет. Диагноз ставится на основании данных об укусе клеща и характерной клиники с геморрагическим синдромом.

**Бабезиоз**

**Бабезиоз**, или пироплазмоз — острое инфекционное заболевание, сопровождающееся лихорадкой, интоксикацией, анемией и тяжелым прогрессирующим течением. Бабезиоз является трансмиссивной паразитарной зоонозной инфекцией. У человека заболевание было впервые диагностировано в Югославии в 1957 году. Возбудитель относится к простейшим, классу споровиков, семейству *Babesiidae*. Бабезии располагаются внутри пораженных эритроцитов по центру или по периферии. При окраске по Граму имеют



вид тонких колец диаметром 2–3 мкм или образований грушевидной формы диаметром 4–5 мкм. В мировой литературе к настоящему времени описано немногим более 100 случаев бабезиоза человека, большинство из которых закончилось летально. Формы заболевания с манифестацией инфекции наблюдались у лиц с выраженными нарушениями иммунной системы (после спленэктомии, с ВИЧ-инфекцией и др.). У людей с нормальной иммунной системой заболевание протекает бессимптомно, несмотря на наличие паразитов, достигающей 1–2%.

Заболевание встречается в Европе (Скандинавия, Франция, Германия, Югославия, Польша, Россия) и в США (Восточное побережье). Хозяином возбудителя являются мыши-полевки и другие мышевидные грызуны, собаки, кошки и крупный рогатый скот. Заболевают туристы, сельскохозяйственные рабочие, пастухи в период активности клещей (весенне-летний и летне-осенний сезоны). Возможна передача инфекции путем гемотрансфузий от инфицированных лиц, у которых имеется бессимптомная паразитемия. После присасывания клеща возбудитель проникает в кровяное русло и в эритроциты. Репликация бабезий происходит в эритроцитах, которые лизируются не только под воздействием паразитов, но и под влиянием антиэритроцитарных антител. Когда число пораженных эритроцитов достигает 3–5%, наблюдаются клинические проявления заболевания. В период разрушения эритроцитов в кровь попадают продукты жизнедеятельности бабезий и гетерогенные протеины, что обуславливает мощную пирогенную реакцию и другие токсические проявления заболевания.

Инкубационный период продолжается от трех суток до трех недель (в среднем 1–2 недели). Болезнь начинается остро с озноба и повышения температуры тела до высоких цифр. Лихорадка сопровождается резкой слабостью, динамией, головной болью, болями

в эпигастрии, тошнотой и рвотой. Температурная кривая постоянного или неправильного типа. Высокая лихорадка продолжается обычно 8–10 суток с критическим падением до нормального уровня в терминальной стадии заболевания. С 3–4 дня болезни на фоне нарастания интоксикации наблюдаются бледность кожных покровов, увеличение печени, желтуха, олигоанурия. В последующем в клинической картине на первый план выступают симптомы острой почечной недостаточности. Летальный исход обусловлен уремией или присоединившимися интеркуррентными заболеваниями (пневмония, сепсис и т. п.). Клиническая диагностика трудна из-за редкости заболевания. Длительная лихорадка на фоне анемии, гепатомегалии, почечной патологии, отсутствие эффекта от приема антибиотиков заставляют проводить лабораторные исследования на бабезиоз. Важен учет эпидемиологических данных (укусы клещей, пребывание в эндемичной местности), выявление нарушений иммунного статуса. Диагноз подтверждается обнаружением возбудителя в мазке и толстой капле крови, а также в РНИФ. Дифференциальная диагностика проводится с тропической малярией, сепсисом, заболеваниями крови, ВИЧ-инфекцией. Основой лечения является ранняя антипаразитарная терапия. Эффективно применение хинина (650 мг/сутки) и клиндамицина (2,4 г/сутки) в течение 2–3 недель. Без этиотропного лечения заболевание часто (50–80% случаев) заканчивается летальным исходом.

### **Редкие клещевые лихорадки Кемерово, Липовник**

Лихорадки Кемерово и Липовник — «новые» зоонозные природно-очаговые арбовирусные инфекционные болезни с трансмиссивным механизмом передачи возбудителей. Возбудитель — РНК-содержащие вирусы из семейства *Reoviridae* (*Orbivirus*) группы Кемерово.

Резервуар и источники возбудителя — грызуны, мелкие млекопитающие, птицы. Основным видом, поддерживающим существование вирусов в природе, являются клещи *Dermacentor spp.* Естественная восприимчивость людей высокая. После перенесенного заболевания остается иммунитет. Повторные заболевания редки. Лихорадка Кемерово выявлена в лесной и лесостепной части Кемеровской области России, лихорадка Липовник — в ряде европейских стран. Заболевают в основном мужчины в возрасте 20–50 лет. Наибольшему риску подвержены лица, профессионально связанные с лесом (лесники, лесозаготовители, егеря и др.). Заболевания выявляются преимущественно в теплое время года, в период активизации клещей. Продолжительность инкубационного периода 4–5 дней. Клинически характеризуются двухволновой лихорадкой, интоксикацией, иногда сыпью, кровоизлияниями, признаками менингоэнцефалита, миокардита. Лабораторная диагностика и лечение лихорадок

Кемерово и Липовник — в стадии разработки.

Итак, на территории России в теплое время года реально опасность заражения одной или одновременно несколькими инфекциями, передающимися иксодовыми клещами. Клиническая диагностика их сложна, лабораторная в ранние сроки не всегда информативна.

Следует внушать населению необходимость мер защиты при посещении лесов, парков и других мест обитания клещей (надевание одежды типа комбинезона, применение репеллентов, само- и взаимоосмотр). При обнаружении клеща следует его немедленно удалить и обратиться к врачу-терапевту или инфекционисту. Желательно провести исследование клеща на наличие в нем возможных возбудителей. При обнаружении в клеще вируса КЭ пострадавшему вводится противоэнцефалитный иммуноглобулин, при выявлении боррелий — назначаются антибиотики (доксциклин или амоксициллин) на 7–10 дней.

## Рекомендации по удалению клеща и его подготовке к проведению лабораторного исследования

**Метод с нитью** (рис. 1 и 2). На хоботок клеща накиньте петлю из прочной нитки. Придерживая и растягивая кожу пальцами, осторожно покачивайте клеща. Раскачивающими движениями удастся увеличить размер ранки и постепенно удалить клеща. Старайтесь не оборвать хоботок, погруженный в кожу. Если вы случайно оборвали хоботок, то просто удалите его как занозу и обработайте ранку. После извлечения клеща из ранки нужно выдавить кровь и ранку обработать йодом, зеленкой или спиртом.

Желательно сохранить клеща для проведения исследования в максимально неповрежденном состоянии. Живой клещ помещается в герметичную емкость с несколькими травинками, мертвый — в герметичный пакет, а пакет — в термос со льдом. Образец нужно доставить в лабораторию как можно скорее для выполнения исследования.

Присосавшегося клеща необходимо как можно быстрее удалить. При удалении клеща велика вероятность его раздавливания и передачи возбудителей инфекции через микроранки на коже. Поэтому будьте осторожны при удалении клеща голыми руками.

Удаление **пинцетом или хирургическим зажимом**: клещ захватывается как можно ближе к хоботку, затем его аккуратно подтягивают, при этом вращая вокруг своей оси в удобную сторону. Обычно через 1–3 оборота клещ извлекается целиком вместе с хоботком.





## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ: КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Карань Л.С.

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

### Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит (КЭ) — трансмиссивное вирусное заболевание с выраженной сезонностью, зависящей от периода активности иксодовых клещей, и природной очаговостью. Возбудитель — вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), относящийся к РНК-вирусам рода *Flavivirus*. Заражение человека может происходить как трансмиссивным, так и алиментарным путем при употреблении в пищу сырого козьего молока, а так же его термически не обработанных продуктов.

Проблема заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ), как и прежде, продолжает оставаться актуальной для здравоохранения Российской Федерации

(РФ) и имеет медицинское и социальное значение. Заболеваемость КЭ отмечается более чем в 25 европейских странах: Австрии, Чехии, Финляндии, Германии, Венгрии, Швеции, Швейцарии, Польше, Словакии, Латвии, Литве, Эстонии и в ряде азиатских стран: Казахстане, Китае, Японии, Корее. В России ежегодно случаи КЭ регистрируются в 45 субъектах РФ. Согласно данным Роспотребнадзора РФ в 2011 году Федерального государственного учреждения здравоохранения (ФГУЗ) РФ в 2006 году КЭ был зарегистрирован на 49 административных территориях, причем полностью эндемичными по КЭ стали территории 18 субъектов РФ. Около 70 процентов всех случаев КЭ прихо-

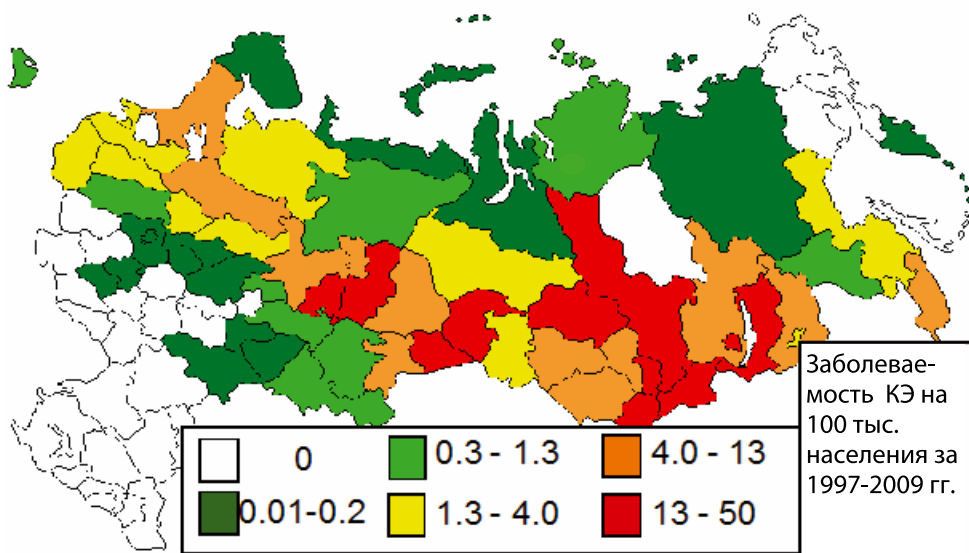


Рис. 1. Карта регистрации заболеваемости КЭ в РФ

дится на Уральский и Сибирский федеральные округа.

Информация об эндемичных территориях содержится на сайтах *rospotreb-nadzor.ru* и *encephalitis.ru*.

В последние годы большинство заболевших (до 80%) составляют жители городов, а не «лесных» профессий, как это было ранее (по сравнению с пятидесятью-шестидесятью годами прошедшего столетия). Заражение людей происходит преимущественно в антропоургических очагах, появившихся в большом количестве вблизи городов. Широко развернутое жилищное и дачное строительство в пригородных лесах, массовые выезды горожан за город способствуют увеличению контактов людей с иксодовыми клещами.

Как известно, существуют различия в тяжести заболевания в разных частях ареала ВКЭ. На Дальнем Востоке России число тяжелых очаговых форм достигает 60–70%, летальность — более 10%, тогда как в Сибири, на Урале и в западной части ареала преобладают лихорадочные и менингеальные формы, летальность редко превышает 1%.

Особенности современного КЭ меняют существующие представления о рациональных подходах к профилакти-

ке этого заболевания. Основным инструментом защиты от КЭ на современном этапе является вакцинопрофилактика. В РФ с этой целью разрешены к применению 6 препаратов, иммунизация которыми проводится согласно инструкциям к препаратам.

Также для профилактики КЭ в случае отсутствия в анамнезе вакцинации и обнаружения в клеще РНК вируса клещевого энцефалита или вирусного антигена не позднее 96 часов от момента присасывания клеща проводится профилактика заболевания с использованием специфического противоклещевого иммуноглобулина.

Для обнаружения вируса в клеще используются прямые методы диагностики: детекция антигена ВКЭ в иммуноферментном анализе или детекция вирусной РНК с помощью полимеразно-цепной реакции (например, с набором «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* / *E. muris-FL*», ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Данный набор предназначен для выявления РНК TBEV — вируса клещевого энцефалита (*Tick-borne encephalitis virus*), *Borrelia burgdorferi* sl — возбудителя иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ),

Схема иммунизации вакцинами против КЭ

Вакцины КЭ	Способ, доза	Первичный курс	Ревакцинация	Экстренная схема
Вакцина КЭ, ФГУП ИПВЭ им. М. П. Чумакова, г. Москва	в/м 0,5 мл	2-кратно (интервал 1-7 мес.)	Через 12 мес. после окончания первичного курса — одна прививка. Последующие прививки — каждые 3 года — одна инъекция	
«Энцевиr», ФГУП «Микроген», НПО «Вирион», г. Томск	в/м 0,5 мл	2-кратно (интервал 1-2 месяца или 5-7 мес.)	Через 12 мес. — одна прививка. Последующие прививки — каждые 3 года — одна инъекция	2 прививки с интервалом 2 недели
«ФСМЕ-иммун инъект-взрослый», «ФСМЕ-иммун инъект-детский», Бакстер, Австрия	в/м 0,5 мл	2-кратно (интервал 1-3 мес.)	Через 9-12 мес. — одна прививка. Последующие прививки — каждые 3 года — одна инъекция	2 прививки с интервалом 2 недели
«Энцекур-взрослый», «Энцекур-детский», Кайрон Беринг, Германия	в/м 0,5 мл	2-кратно (интервал 1-3 мес.)	Через 12 мес. — одна прививка. Последующие прививки — каждые 3 года — одна инъекция	3 три прививки с интервалами 0-7-21 день

*Ehrlichia chaffeensis* и *Ehrlichia muris* — возбудителей моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ), ДНК *Anaplasma phagocytophilum* — возбудителя гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) в клещах, крови, ликворе, аутоптатах методом ПЦР.

Показанием к обследованию пациента на инфицированность ВКЭ является лихорадка, сильная головная боль, тошнота, рвота, миалгии в области шеи и спины, менингеальные симптомы, возникшие после присасывания клеща, посещения лесной зоны, употребления в пищу сырого молока в эпидемический сезон.

**Основным методом лабораторной диагностики КЭ является определение специфических иммуноглобулинов классов М и G в сыворотке крови и/или в ликворе.** IgM антитела к вирусу ВКЭ появляются с 3–4-го дня от начала заболевания, IgG — в среднем на 10–14-й дни. Обязательным является исследование парных сывороток, взятых с интервалом 7–10 дней. Диагноз КЭ ставится на основании обнаружения антител класса IgM и 4-кратного нарастания IgG антител в парных сыворотках.

**Выявление РНК ВКЭ в плазме крови и ликворе** больных острой формой клещевого энцефалита целесообразно проводить на первой неделе заболевания. Данный метод лабораторной диагностики применяется только в комплексе с анализом сыворотки на наличие специфических антител, так как при высокой диагностической специфичности, он обладает в случае данного возбудителя недостаточной чувствительностью, которая не превышает 50% (относительно обнаружения специфических антител методом ИФА). Но ранняя диагностика КЭ позволит своевременно применить средства симптоматической и этиотропной терапии. ПЦР метод применяется и в случае расшифровки летальных исходов при очаговой форме КЭ.

## Иксодовые клещевые боррелиозы

Возбудители боррелиозов относятся к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. В группу иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) входят заболевания, вызываемые в большинстве случаев тремя представителями комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi*, *B. garinii* и *B. afzelii*. Изучается патогенный потенциал других боррелий комплекса: *B. spilmanni*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. bissettii*, *B. sinica*. Человек инфицируется боррелиями при присасывании зараженных клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Спонтанная инфицированность боррелиями клещей вида *I. ricinus* составляет в среднем 20%, клещей *I. persulcatus* — 40%. Сезон активности иксодовых клещей начинается в последней декаде апреля и продолжается в средней полосе России до октября, а в Приморье — до ноября. ИКБ распространен в России на 69 административных территориях, наибольшая заболеваемость регистрируется в Кировской, Томской и в последние годы — Вологодской и Ярославской областях.

К методам профилактики боррелиоза относится антибиотикопрофилактика, которая проводится по результатам исследования клеща на наличие ДНК возбудителей ИКБ (например, с вышеописанным набором «АмплиСенс® ТВЕV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* / *E. muris*-FL», а также «АмплиСенс® *Borrelia burgdorferi sensu lato*-FL», «АмплиСенс® *Borrelia burgdorferi sensu lato*-EPH», ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Также клеща на наличие спирохет исследуют методом темнопольной микроскопии. Чувствительность данного метода в 10–100 раз меньше, чем чувствительность диагностических тест-систем на основе ПЦР. В клиническом эксперименте показано как минимум десятикратное снижение числа заболевших среди тех, кто провел профилактический курс приема антибиотиков по результатам исследова-

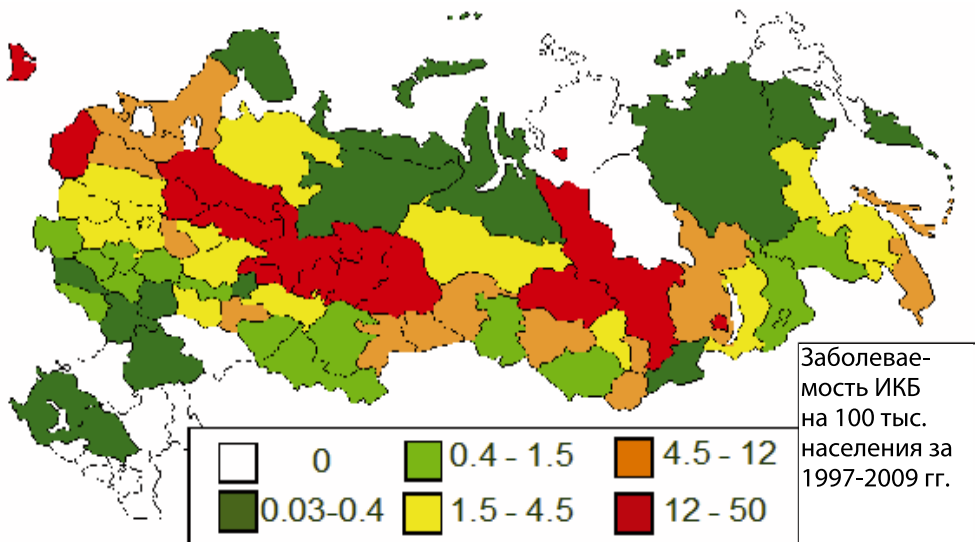


Рис. 2. Карта регистрации заболеваемости ИКБ в РФ

ния клеща на наличие ДНК патогенных боррелий.

Клинически выраженное заболевание развивается приблизительно в 20–25% случаев после присасывания инфицированных боррелиями клещей. В результате попадания боррелий в кожу у 50–80% больных отмечается местное кожное воспаление — клещевая мигрирующая эритема (КМЭ), диаметр которой, как правило, превышает 5 см (рис. 3А). В 20–50% случаев заболевания КМЭ отсутствует в начале заболевания и таким образом сразу развивается диссеминированная стадия ИКБ, которая носит название безэритемной формы. В случае гематогенного распространения боррелии поражают внутренние органы, что сопровождается развитием общеинфекционного синдрома и клиническими проявлениями со стороны висцеральных органов (печени, селезенки, почек). Нарушения со стороны нервной системы проявляются в основном поражением проводящей системы и развитием миокардита. Артралгии мелких и крупных суставов указывают на поражение опорно-двигательной системы. В случае поражения нервной системы возникают менингит (менингоэнцефалит), радикулоневрит,

неврит черепных нервов. Наиболее часто поражается VII пара, нередко с парезом лицевых мышц, что является еще одним, кроме КМЭ, характерным признаком ИКБ. В ряде случаев, особенно при поздно начатом лечении, заболевание переходит в третью — хроническую — стадию, для которой в настоящее время доказана только одна клиническая форма — хронический атрофический акродерматит — ХААД (рис. 3Б).



Рис. 3. А. Клещевая мигрирующая эритема; Б. Хронический атрофический акродерматит. Фото: [www.infectology.ru/nosology/infectious/tick\\_borne/lyme6.aspx](http://www.infectology.ru/nosology/infectious/tick_borne/lyme6.aspx)

Показанием для исследования на ИКБ является наличие клещевой мигрирующей эритемы, развитие общеинфекционного синдрома, артралгии, нарушения со стороны нервной системы, возникшие после присасывания клеща, пребывания в лесопарковой зоне в эпи-

демический сезон. Следует иметь в виду, что хотя в среднем инкубационный период составляет 14 дней, первые признаки заболевания могут появиться через два месяца после присасывания клеща.

Основным методом лабораторной диагностики ИКБ является **определение специфических антител в сыворотке крови**. Антитела класса IgM начинают обнаруживаться к концу второй недели заболевания, IgG — на 3–4-й неделе заболевания.

При исследовании парных сывороток крови (взятых с интервалом 3–4, но не менее 2 недель) методом ИФА клинический диагноз ИКБ на I стадии подтверждается при установлении факта сероконверсии, как правило, за счет IgM антител, но возможно и за счет 4-кратного увеличения титра IgG антител. Увеличение титров IgM антител в парных сыворотках при высоких значениях титров IgG антител может наблюдаться при подостром течении заболевания, при переходе локальной формы в диссеминированную (II стадия) и при обострении хронической формы заболевания. При хронической (III) стадии заболевания, как правило, выявляются высокие титры IgG антител практически в 100% случаев, хотя в 5–50% случаев также могут обнаруживаться IgM антитела. Если диагноз клещевой боррелиоз ставится первично, необходимо учесть данные эпидемиологического и клинического анамнеза.

Для оценки динамики уровня антител необходимо использовать тест-системы одного производителя. Определение

динамики титров противоборрелиозных антител не может быть методом оценки эффективности терапии ИКБ.

У больных с поражениями центральной нервной системы **специфические антитела могут определяться в ликворе**. Для выяснения роли боррелий в клинической симптоматике нарушений ЦНС необходимо определить наличие синтеза антител к боррелиям, обусловленное существующим патологическим процессом. При боррелиозном поражении нервной системы в 50–60% случаев происходит интратекальный синтез антител. Количество антител в субарахноидальном пространстве зависит от их концентрации в сыворотке крови, проницаемости гематоэнцефалического барьера и пропорции интратекального синтеза. Интратекальный синтез антител определяется путем вычисления ликвор-сывороточного индекса (ЛСИ). Для этой цели определяется относительная концентрация (титры) специфических иммуноглобулинов (или иммуноглобулинов отдельных классов) и общих иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови и ликворе. Забор материала следует проводить в один день. ЛСИ рассчитывается как отношение (на примере IgG антител): (специфические IgG (ликвор) × общие IgG (сыворотка)) / (общие IgG (ликвор) × специфические IgG (сыворотка)). Показатели индекса больше 2 расцениваются как положительные. Значения между 1,5 и 2 — пограничные величины индекса. Таким же образом **интратекальный синтез антител может определяться в си-**

**Наша лаборатория выполняет ряд исследований для диагностики инфекций, передающихся с укусом клеща:**

- АТ к вирусу клещевого энцефалита IgG;
- АТ к возбудителю боррелиоза (болезни Лайма) IgG/IgM;
- *Borrelia burgdorferi* sl методом ПЦР;
- Комплекс «ПЦР-выявление возбудителей заболеваний, передающихся с укусом клеща» (вирус клещевого энцефалита, *Borrelia burgdorferi* sl, *Ehrlichia chafeensis* / *Ehrlichia muris*, *Anaplasma phagocytophilum*).

Приглашаем к сотрудничеству!

Оценка результатов при выявлении антител класса IgM

Отрицательный	Положительный	Неопределенный
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не выявлено антител ни к одному из антигенов.</li> <li>• Выявлены антитела только к антигену p17 и/или p100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявлены антитела к белку OspC</li> <li>• Выявлены антитела как минимум к двум антигенам из группы: p41, VlsE, p17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявлены антитела только к одному антигену из группы: p58, p41, p39, BVK32, VlsE</li> </ul>

Таблица 2

Оценка результатов при выявлении антител класса IgG

Отрицательный	Положительный	Неопределенный
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не выявлено антител ни к одному из антигенов.</li> <li>• Выявлены антитела только к антигену p17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявлены антитела к белку VlsE</li> <li>• Выявлены антитела как минимум к двум антигенам из группы: p83-100, p58, p41, p39, BVK32, OspC, p17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выявлены антитела только к одному антигену из группы: p83-100, p58, p41, p39, BVK32, OspC</li> </ul>

**новияльной жидкости** при поражениях опорно-двигательного аппарата.

**Иммуноный блоттинг** применяют для подтверждения специфичности результатов выявления антител, полученных методом ИФА. Ложноположительные результаты при использовании этого метода могут быть получены у больных с другими спирохетозами: сифилисом и лептоспирозом, у пациентов с ревматоидным артритом неборрелиозной этиологии и другими системными заболеваниями, у пациентов с герпесвирусной инфекцией, вызванной цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн-Барр, а также у беременных. В основе метода иммунного блоттинга лежит обнаружение специфических антител к определенным белкам возбудителя. В качестве антигенов в основном используются рекомбинантные белки p83-100, p58, p41i, p39 (VmpA), OspC (p20-25), p17 (DbpA), BVK32, VlsE, полученные для двух, а иногда и для трех генов боррелий. Интерпретация результатов иммунного блоттинга как положительных в основном сводится к выявлению антител одновременно к не-

скольким рекомбинантным антигенам боррелий для повышения специфичности теста.

**Обнаружение ДНК и РНК боррелий методом ПЦР** может быть выполнено во всех видах биологического материала (кровь, ликвор, моча, синовиальная жидкость, биоптаты кожи, например с использованием тест-системы «АмплиСенс® ТБЕВ, B. burgdorferi sl, A. phagocytophilum, E. chaffeensis / E. muris-FL»). Молекулярно-биологические исследования целесообразно применять в комплексе с выявлением антител. Прямым показанием для применения ПЦР являются боррелиозные менингиты, менингоэнцефалиты, наличие атипичной эритемы, рефрактерные артриты у пациентов с наличием противоборрелиозных антител. Диагностическая чувствительность данного метода составляет от 20 до 35% при исследовании крови в остром периоде на первой неделе заболевания, от 20 до 80% при исследовании синовиальной жидкости при развитии Лайм-артрита и около 10–30% — при исследовании ликвора при нейроборрелиозе.





ИнтерЛабСервис

**FUTURE**  
IN REAL TIME



[www.interlabservice.ru](http://www.interlabservice.ru)

## Набор реагентов для ПЦР-диагностики инфекций, передаваемых клещами



«АмплиСенс® TBEV,  
B.burgdorferi sl,  
A.phagocytophillum,  
E.chaffeensis/E.muris-FL»

 **AmpliSens**  
biotechnologies



**4 возбудителя в одном наборе:**

- вирус клещевого энцефалита
- возбудители иксодового клещевого боррелиоза *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B.burgdorferi sensu stricto*, *B.afzelii*, *B.garinii*)
- возбудители моноцитарного эрлихиоза человека *Ehrlichia muris* и *Ehrlichia chaffeensis*
- возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека *Anaplasma phagocytophillum*

**Аналитическая чувствительность –**  
 $5 \times 10^3$  ГЭ/мл для всех заявленных микроорганизмов

**Исследуемый материал:**  
клещи, кровь, ликвор, аутоптаты

### Преимущества:

- Одновременное выявление и идентификация 4-х возбудителей – возможность использовать при скрининге большого количества иксодовых клещей
- Единый протокол выделения, обратной транскрипции и амплификации
- Существенная экономия времени и расходных материалов
- Широкий спектр совместимых амплификаторов: Rotor-Gene 3000 / 6000 / Q, iQ5, Mx 3000, DT-96





## ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ

Иксодовые клещевые боррелиозы (синонимы: Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, боррелиоз Лайма, болезнь Лайма, ЛБ) — группа инфекционных трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, передающихся иксодовыми клещами.

Болезнь Лайма впервые описана в 1975 г. как локальная вспышка артритов в г. Лайм (Коннектикут, США); развивается после укуса иксодовых клещей, инфицированных боррелиями. В 1982 г. американский микробиолог Бургдорфер впервые выделил и идентифицировал неизвестные ранее спирохеты из иксодовых клещей. Позднее аналогичные микроорганизмы выделили из крови, спинномозговой жидкости и биоптатов кожи. В последующие годы в результате исследований выяснилось, что ЛБ выявляется не только в Северной Америке, но и во многих странах Европы и Азии.

Широко распространен клещевой ЛБ и на территории России. Болезнь Лайма в нашей стране впервые была серологически верифицирована в 1985 г., в 1991 г. включена в официальный перечень нозологических форм, встречающихся в России.

Основным резервуаром возбудителя служат мышевидные грызуны, а так-

же дикие и домашние животные — прокормители клещей (кошки, собаки, овцы, крупный рогатый скот). Определенное значение имеют птицы, распространяющие клещей при перелетах. Передача возбудителя человеку происходит при укусах клещей — *Ixodes ricinus* и *I. persulcatus*. Наибольшая опасность заразиться болезнью Лайма существует в весенне-летний период — сезон наибольшей активности клещей.

В России природные очаги клещевого боррелиоза обнаружены от Калининградской области на западе до Сахалинской на востоке. Ареал болезни Лайма совпадает с ареалом клещевого энцефалита, что создает возможность одновременного заражения обеими этими инфекциями. В 1996 г. наиболее высокая заболеваемость клещевым боррелиозом зарегистрирована в Томской области — 89,6 на 100 тыс. населения (в 16,3 раза выше среднего показателя по стране). На юге соседней Тюменской области заболеваемость 12,5. На Европейской территории России зона повышенной заболеваемости — Республика Марий-Эл (23,1 на 100 тыс. населения), Костромская (37,7), Ярославская (31,2), Кировская (50,5) области. На Урале повышенной заболеваемостью характеризуются Удмуртия (29,4),

Таблица 1

Заболеваемость боррелиозом в России

	1993	1994	1995	1996	1998
Число случаев	4727	3803	4118	8117	> 8500
На 100 тыс.	3,2	2,6	2,8	5,5	5,8

Свердловская (20,7), Курганская (15,3) и Пермская (20,9) области, Коми-Пермяцкий автономный округ (21,9). В Восточной Сибири и на Дальнем Востоке незначительным превышением средних показателей характеризуются Красноярский край (6,5), Иркутская область (8,1), Приморский край (9,6).

Болезнь Лайма вызывается тремя бактериями комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (sl) (*B. burgdorferi sensu stricto* (ss), *B. afzelii* и *B. garinii*), представляющими собой подвижные спирохеты длиной 20–30 мкм и шириной 0,2–0,3 мкм. Возбудители ЛБ относятся к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. Свое родовое название они получили в честь французского микробиолога А. Borrel, изучавшего в начале XX века эту разновидность спирохет. Все известные виды рода *Borrelia* морфологически весьма сходны. Это грамотрицательные спирохеты, относительно легко окрашиваются анилиновыми красителями, что отличает их от других спирохет. Другой отличительной особенностью боррелий является отсутствие у них митохондрий и ундулирующей мембраны. По форме представляют собой извитую, лево- или правовращающуюся спираль. Размеры и форма микроорганизма могут изменяться от условий существования в разных хозяевах, при культивировании на питательных средах и под действием антибиотиков.

В Северной Америке встречается только *B. burgdorferi* ss, тогда как на территории Европы персистируют все три микроорганизма комплекса. Еще один вид, *Borrelia lonestari*, согласно ряду сообщений, также способен вызывать заболевание у человека.

Недавно были описаны другие виды: *Borrelia japonica*, *Borrelia andersonii*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia miyamotoi*, *Borrelia turdae*, *Borrelia tanukii* и *Borrelia valaisiana*. По неподтвержденным предположениям, последний из них может быть патогенным для человека.

Иксодовые клещи переносят все виды комплекса *B. burgdorferi* sl. Птицы, особенно пересекающие море в период миграции, могут переносить клещей (*Ixodes uriae*) на очень большие расстояния и таким образом способствовать распространению боррелий (особенно *B. garinii*) по всему миру. Существует связь между видом *Borrelia* и животным-хозяином, например для *B. afzelii* хозяева — мелкие грызуны, *B. garinii* и *B. valaisiana* — птицы и т.д.

Заражение происходит при укусе инфицированным клещом. Боррелии со слюной клеща (или с его выделениями при микроповреждениях и расчесах) попадают в кожу и в течение нескольких дней размножаются. Спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70% и более. Общность переносчиков для ЛБ, клещевого энцефалита и эрлихиоза обуславливает возникновение случаев смешанной инфекции, которая может достигать 15%. От 7–9% до 24–50% клещей в эндемичном очаге могут быть инфицированы одновременно двумя или тремя разными боррелиями.

### Клиника

В месте присасывания клеща обычно (в 70% случаев) развивается комплекс воспалительно-аллергических изменений кожи, проявляющихся в виде специфической, характерной для болезни Лайма эритемы (покраснения кожи). Красное пятно постепенно увеличивается по периферии, достигая 1–10 см в диаметре, иногда до 60 см и более. Форма пятна округлая или овальная, реже неправильная. Наружный край воспаленной кожи более интенсивно красный, несколько возвышается над уровнем кожи. Со временем центральная часть пятна бледнеет или приобретает синюшный оттенок, создается форма кольца. В месте укуса клеща, в центре пятна, определяется корочка, затем рубец. Пятно без лечения сохраняется 2–3 нед, затем исчезает.

Согласно общепринятому взгляду на течение боррелиозной инфекции, выделяют три стадии развития болезни:

1. Стадия локальной инфекции с развитием патологического процесса в месте внедрения возбудителей;
2. Стадия диссеминации (распространения) боррелий от места их первичного внедрения;
3. Стадия органных поражений, как результат длительного патологического воздействия возбудителей на органы и системы.

Разделение на стадии довольно условно и, во многом, основывается на клинических проявлениях, а также временных характеристиках от момента инфицирования. Следует заметить, что заболевание может переходить последовательно из одной стадии в другую, или, миновать какую-либо из них, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей.

Болезнь Лайма является заболеванием с множественным поражением органов и систем. Клинические симптомы болезни Лайма различаются при инфицировании *B. burgdorferi* ss, *B. afzelii* и *B. garinii*. Так, неврологические проявления наиболее часто возникают при инфицировании *B. garinii* и варьируют от изолированного менингита до энцефалопатии, включая менингоэнцефалит и повреждения черепных нервов (часто паралич лицевого нерва). Хронический атрофический акродерматит (ХАА) развивается при инфицировании *B. afzelii* и обычно наблюдается через несколько лет (III стадия) после появления МЭ. ХАА начинается с возникновения очагов синюшно-красного цвета, часто с мягкой инфильтрацией, которые затем переходят в участки атрофии кожи и иногда осложняются склеродермическими изменениями.

**Начало заболевания: I стадия (локализованная).** При I стадии инфекция распространяется на кожу, где появляется очаг, называемый клещевой мигри-

рующей эритемой (КМЭ). После периода инкубации в 3–32 дня КМЭ проявляется как красная папула или макула в области укуса клеща. Очаг постепенно увеличивается до размеров большого круглого образования с ярко-красной внешней границей и частичным просветлением в центре. Иксодовые клещи так малы, что большой обычно не обращает внимания на укус. Очаг горяч на ощупь, не очень болезнен. Примерно у 25% больных КМЭ нет.

**Начало заболевания: II стадия (диссеминированная).** В течение нескольких дней после образования КМЭ возбудители распространяются гематогенным путем по организму. На коже возникают вторичные округлые образования, сходные с первичными, это часто сопровождается сильной головной болью, некоторой ригидностью шейных мышц, лихорадкой, ознобом, мигрирующей мышечной болью, артралгией, выраженными слабостью и головокружением. Эти симптомы исчезают на протяжении нескольких недель без лечения. Примерно у 15% больных спустя недели и месяцы развиваются неврологические нарушения: менингит, умеренно выраженный энцефалит, неврит черепных нервов (включая паралич лицевого нерва), двигательный или сенсорный радикуло-неврит, мононеврит, хорья, миелит — все они могут отмечаться изолированно или в комбинации. В ликворе обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз (около 100 клеток в 1 мл), часто с повышенным содержанием белка, нормальным или слегка сниженным уровнем глюкозы. Ранние неврологические расстройства полностью исчезают в течение месяца, но позже может развиваться хронический неврологический процесс. В течение нескольких недель от начала заболевания примерно у 8% больных отмечаются расстройства деятельности сердца, чаще всего АВ-блокада различной степени. У некоторых больных возникает миоперикардит. Как и ранние неврологические симптомы, поражение сердца обычно исчезает, но может реци-

дивировать. Во II стадии часты миалгии, мигрирующие боли в суставах, сухожилиях, костях, но без отека суставов.

**Поздний период: III стадия (период плато).** В течение нескольких месяцев после начала заболевания примерно у 60% больных без адекватной терапии отмечается картина артрита, обычно в форме периодических приступов олигоартрита. Поражаются крупные суставы, в особенности коленные, длительность поражения измеряется неделями и месяцами. У части больных развивается хронический артрит одного или двух суставов с повреждением хряща и костной ткани. Реже и менее типично поражение кожи или появление неврологической симптоматики спустя месяцы или годы после начала инфекции.

**Течение заболевания расценивается как хроническое в случаях, когда клинические проявления ЛБ сохраняются более 6 месяцев.** Для этой стадии болезни характерно развитие прогрессирующего хронического воспаления в коже, суставах или нервной системе, реже в других органах, приводящее к атрофическим и дегенеративным изменениям в этих органах.

Обычно хронизация наступает вслед за острым или подострым ЛБ, либо после длительного латентного периода. Иногда бывает очень трудно определить момент перехода болезни в хроническое течение. Это связано с тем, что нередко первые признаки манифестации заболевания у пациентов проявляются без какой-либо предшествующей клинической симптоматики.

### **Лабораторная диагностика**

Лабораторная диагностика ЛБ включает прямые методы выявления возбудителя и серологические методы выявления антител.

Для верификации боррелиозной этиологии используется широкий круг лабораторных (микробиологических) тестов. Диагностическая ценность каж-

дого из используемых тестов различна и зависит как от особенностей самого теста, так и от применения его в определенные периоды заболевания.

Наиболее широко для диагностики ЛБ используются серологические методы (иммунофлюоресцентные, иммуноферментные, иммунный блоттинг).

### **Прямые методы обнаружения возбудителя**

К прямым методам диагностики ЛБ относятся:

- микроскопический;
- культуральный;
- молекулярно-биологический (ПЦР-диагностика).

**Прямые микроскопические методы исследований** позволяют обнаружить боррелии в различных материалах: спинно-мозговой жидкости, крови, синовиальной жидкости, биоптатах тканей. Микроскопические методы достаточны для определения морфологии возбудителя, но не позволяют определить его патогенные свойства. В зависимости от оснащенности лабораторий может использоваться флюоресцентная или электронная микроскопия. Концентрация боррелий в тканях (кровь, ликвор, биоптат тканей) очень низкая, поэтому микроскопические методы часто не позволяют обнаружить их в исследуемом материале, даже после обогащения (например, центрифугированием). Поэтому *отрицательные результаты микроскопических исследований не исключают присутствие боррелий в организме пациента.*

Использование культуральных методов на практике имеют целый ряд сложностей. Существует принципиальная возможность изоляции боррелий на питательных средах из практически любого приемлемого материала (кровь, ликвор, лимфа, внутрисуставная жидкость, биоптаты тканей и т. д.), однако боррелии чрезвычайно требовательны к условиям культивирования. В результате многолетних эмпирических попыток

удалось создать среду, получившую наименование BSK-II (модифицированная среда Barbour-Stoener-Kelly), пригодную для изоляции и культивирования возбудителей боррелиоза. Важными условиями успешного культивирования являются: стерильный отбор материала, быстрая его транспортировка и помещение в питательную среду.

Наибольшую перспективу в отдаленном будущем **имеют молекулярно-биологические методы** (ПЦР-диагностика и т.п.). Метод ПЦР является очень чувствительным и теоретически позволяет установить присутствие нескольких единичных молекул ДНК или РНК микроорганизма в анализируемом биологическом образце. На сегодняшний день полностью известна структура генома одного штамма боррелий американского происхождения — B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), который и является референс-штаммом всей группы *Borrelia burgdorferi*. Однако генетическая структура одних и тех же генных локусов у различных геновидов боррелий отличается большой гетерогенностью. Это обстоятельство накладывает определенные ограничения на выбор мишени для ПЦР, и, следовательно, на подбор праймеров такой структуры, которая бы гарантировала исключительную специфичность, не только в отношении всего комплекса *B. burgdorferi* sl, но и возможность их идентификации до геновида.

Метод ПЦР для диагностики ЛБ в настоящее время не унифицирован. Для получения большей достоверности результатов ПЦР желательно использование нескольких диагностических ПЦР-систем.

В клинической диагностике ЛБ использование метода ПЦР целесообразно по нескольким причинам. Во-первых, метод ПЦР позволяет определять наличие ДНК боррелий в различном биологическом материале (клещ, кожный биоптат, кровь, моча, цереброспинальная и суставная жидкости и др.).

Высокая чувствительность этого метода позволяет определять инфицированность пациента на 7–14 день от момента присасывания клеща, часто еще в инкубационном периоде. Таким образом, реализуется возможность раннего лабораторного подтверждения диагноза ЛБ. Во-вторых, метод ПЦР позволяет идентифицировать возбудитель до геновида, осуществлять диагностику боррелиозных микст-инфекций, выявлять случаи повторных заражений, проводить контроль эффективности терапии по элиминации возбудителя и в отношении разных геновидов боррелий. Оптимальным сроком контрольного исследования является 1 месяц после окончания лечения. За это время происходит полное выведение из организма человека ДНК и РНК боррелий в случае успешного лечения.

Сразу хотим обратить внимание читателей на позицию европейской группы по изучению клещевых инфекций, в чьем руководстве в отношении к ПЦР высказано следующее: поскольку отрицательный результат ПЦР не может считаться показателем отсутствия боррелий, исключительное использование данного метода в настоящее время не рекомендуется для рутинной практики.

### **Серологические методы диагностики ЛБ**

В настоящее время лабораторные тесты по выявлению антител к возбудителям, благодаря своей надежности, доступности и относительной простоте в техническом выполнении, остаются методами выбора в диагностике ЛБ.

По мнению некоторых исследователей (Э. И. Коренберг, 1993) в России ежегодному серологическому обследованию на ЛБ должны быть подвергнуты не менее 200–250 тыс. человек, что в 25 раз больше, чем объем реально проводимых исследований.

Наряду с такими традиционно классическими тестами, как реакция иммунофлюоресценции (РИФ), реакция свя-

Характеристика гуморального иммунного ответа при Лайм-боррелиозе (по В. В. Малееву)

Стадия	Иммунный ответ
I — ранняя/локализованная	Начальный ответ IgM (с 3-й недели с момента инфицирования) с последующим появлением антител IgG (с 6-й недели). Часто выявляется серонегативность.
II — ранняя диссеминированная	Аналогично стадии I, с преобладанием антител IgG. Продукция интратеккальных антител при нейроборрелиозе.
III — поздняя/персистирующая	Как правило, высокие титры антител IgG при артрите и акродерматите. Антитела IgM обычно не выявляются. Продукция интратеккальных антител при хроническом нейроборрелиозе.

звания комплемента (РСК), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), используются и относительно новые методы — иммуноферментный анализ и иммунный блоттинг.

Характеристика гуморального иммунного ответа при ЛБ приведена в табл. 2. Следует отметить, что на ранних стадиях ЛБ достаточно часто регистрируются ложноотрицательные результаты. Уровень антител в крови больных повышается достаточно медленно (продолжительное серонегативное окно), что является особенностью боррелиозной инфекции. У пациентов с КМЭ в острой стадии антитела обнаруживаются в 20–80% случаев, в зависимости от используемого серологического теста и длительности болезни. При безэритемной форме положительные находки антител наблюдаются несколько чаще. По мере прогрессирования заболевания возрастает число сероположительных результатов (IgM могут быть обнаружены почти в 90% случаев, IgG — более чем в 70%). Наиболее активно выработка IgG происходит при диссеминации возбудителей, а также у пациентов с хроническим течением ЛБ.

К **серологическим методам диагностики** относят:

- непрямую реакцию иммунофлюоресценции (НРИФ);
- комплементарно-ферментный тест (КФ-тест);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- метод иммунного блоттинга (Western-blot).

ИФА имеет некоторое преимущество перед НРИФ, заключающееся в большей чувствительности и возможности объективной оценки полученных результатов. Вместе с этим, следует отметить, что ИФА, выигрывая в чувствительности у НРИФ, проигрывает последней в специфичности. Таким образом, в настоящее время именно эти реакции (НРИФ и ИФА) являются методами выбора для первого этапа пошаговой серологической диагностики ЛБ (табл. 3).

**Метод Western-blot** позволяет определить наличие специфических антител к определенным белкам возбудителя. Метод Western-blot обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Преимущество метода состоит в определении наличия специфических антител к определенным антигенам возбудителя (*характеристики и интерпретация результатов иммунного блоттинга подробно описаны в материале на стр. 10*).

В последнее время совершенствование серологического метода для диагностики ЛБ позволило в большинстве стран мира перейти от принципа трехшагового лабораторного подтверждения диагноза (РНГА, ИФА (НРИФ), иммуноблот); на двухшаговый (ИФА (НРИФ), иммуноблот). Последняя комбинация двух тестов, как показывает опыт, вполне достаточна для серологической диагностики ЛБ.

Серологическая диагностика преследует несколько целей:

## Пошаговая серологическая диагностика ЛБ

<b>Первый этап — качественная и количественная оценка наличия специфических антител (НРИФ, ИФА)</b>		
Результат положительный	Результат отрицательный	
Переход ко второму этапу	Окончание исследования (для окончательного исключения ранней стадии боррелиоза — повторное исследование по первому этапу через 3–4 недели после первого)	
<b>Второй этап — определение специфичности IgG или IgM к определенным белкам боррелий (Western-blot)</b>		
Результат положительный	Результат неопределенный	Результат отрицательный
Подтверждение серологического диагноза	Повторное исследование через 1-2 недели после первого (не исключен ложный результат первого исследования)	Окончание исследования — ложный результат первого этапа

1. Верификация боррелиозной инфекции.
2. Первичное или повторное заболевание в пределах одного эпидсезона (рецидив заболевания или повторное заражение).
3. Определение длительности заболевания и активности инфекционного процесса (при хроническом течении).
4. Установление этиологического диагноза (определение геновида боррелий).

Из всех серологических диагностических тестов только Western-blot может дать наиболее исчерпывающие ответы на поставленные вопросы. Именно с помощью данного исследования имеется возможность выявить специфические антитела к определенным белкам боррелий. Выявление IgM, а также IgG к флагеллину (p41 и его фракции p41i), OspC свидетельствуют об относительно небольшом промежутке времени, прошедшем с момента инфицирования (ранняя стадия ЛБ). Выявление широкого спектра антител к антигенам (p83/100, p75, Oms66/p66, OspA, VmpA/p39, p18, p21) позволяет сделать заключение о достаточно продолжительном периоде времени, прошедшем с момента инфицирования (даже в случаях бессимптомного течения заболевания).

В случаях, когда после проведенного лечения и выписки пациента из стаци-

онара, у него вновь выявляются признаки ЛБ, на фоне повышенного содержания IgM и IgG (к флагеллину), то это следует расценивать как случаи повторного заражения. Данный метод позволяет провести дифференциальную диагностику между антительным ответом на специфичные и неспецифичные белки боррелий. С помощью данного метода невозможно идентифицировать геновид боррелий, которым обусловлены особенности клинической картины заболевания.

Всегда следует помнить о возможности получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов в серологических тестах.

Ложноотрицательные результаты серологических исследований могут наблюдаться у пациентов с проявлениями иммунодепрессивных состояний (неопластические процессы, СПИД и др.), а также на ранних стадиях ЛБ.

Следует особо подчеркнуть, что в случаях, когда у пациентов при неоднократных исследованиях постоянно обнаруживаются повышенные титры IgM (без сероконверсии), то это следует расценивать как ложноположительный результат. Причины этого явления часто остаются невыясненными.

В заключении следует отметить, что микробиологическая диагностика ЛБ должна проводиться комплексно, с использованием нескольких диагности-



ческих тест-систем, включая современные молекулярно-биологические методы исследования. Однако переоценка диагностической значимости лабораторных тестов, без учета клинической картины заболевания, может явиться причиной гипердиагностики болезни Лайма, что в свою очередь может привести к комплексу лечебно-диагностических ошибок.

### Сбор и хранение образцов

Для диагностики ЛБ могут использоваться следующие образцы тканей человека или биологические жидкости:

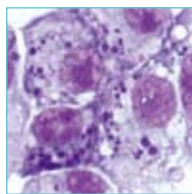
- сыворотка крови (для серологических исследований);
- спинномозговая жидкость (может проводиться парное исследование с сывороткой);
- внутрисуставная жидкость;
- биоптаты кожи;
- клещ.

Сыворотка крови является одним из предпочтительных образцов, так как в диагностике болезни Лайма широко используются серологические исследования. При подозрении на нейроборрелиоз проводится взятие спинномозговой жидкости и парных образцов сыворотки для определения количественного и качественного клеточного состава, концентрации белка и интрацеллюлярного синтеза иммуноглобулинов. Спинномозговую жидкость также можно использовать для проведения ПЦР-исследования, однако чувствительность методов при данных условиях не превышает 20%. Исследование синовиальной жидкости с помощью ПЦР рекомендуется при подозрении на Лайм-артрит. Благодаря высокой проницаемости эпителия суставной сумки для белка, в синовиальной жидкости и плазме содержатся практически одинаковые титры антител. Биоптаты кожи являются оптимальным материалом для выделения *B. burgdorferi*. Спирохеты выделяют-

ся у большинства нелеченых пациентов с ранними или поздними кожными проявлениями ЛБ (КМЭ и ХАА соответственно). Частота положительного результата культурального исследования у пациентов с МЭ (до 86%) повышается при заборе биопсийных образцов в пределах 4 мм от краевой зоны роста очага.

### Лечение

На раннем этапе болезни Лайма показана терапия доксициклином 100 мг 2 раза в сутки внутрь или амоксициклином 500 мг 4 раза в сутки внутрь. При аллергии на пенициллин назначают цефуроксим 500 мг 2 раза в сутки внутрь — все эти варианты равны по эффективности. Эритромицин 250 мг 4 раза в сутки внутрь менее эффективен, но может применяться при аллергии к другим препаратам. Длительность терапии — 10 дней для болезни с кожными проявлениями и 20–30 дней при диссеминированной инфекции. В течение первых 24 ч от начала терапии примерно у 15% больных отмечается реакция, напоминающая реакцию Яриша-Герксгеймера. Для лечения артрита при болезни Лайма антибиотики принимают в течение 30 дней. При неврологической симптоматике может быть полезно парентеральное введение антибиотиков, за исключением паралича лицевого нерва. Чаще применяют цефтриаксон в дозе 2 г в сутки внутривенно, бензилпенициллин в дозе 20 млн ЕД/сутки (введение доз через 4–6 ч) также эффективен. Длительность терапии 30 дней. Больным с выраженной AV-блокадой или интервалом PR>0,3 с рекомендуется внутривенное введение бензилпенициллина или цефтриаксона в тех же дозах не менее 10 дней. Поскольку риск развития болезни Лайма после укуса клеща велик, плановая терапия антибиотиками нецелесообразна.



## МОНОЦИТАРНЫЙ ЭРЛИХИОЗ ЧЕЛОВЕКА

Селиванов Е. В.

Эрлихии были давно известны как возбудители заболеваний животных, и эрлихиозы долгое время интересовали лишь ветеринаров. Однако в конце XX века в США было сделано открытие, изменившее отношение врачей к этой проблеме. В 1987 году у солдата с лихорадкой неясного генеза, служившего в городке Fort Chaffe (Арканзас), было описано заболевание, которое связали с укусом клеща. В моноцитах больного обнаружили микроорганизм, близкий к *Ehrlichia canis*, но отличавшегося от него по сиквенсу гена 16S рРНК. Возбудитель нового заболевания был назван *Ehrlichia chaffeensis* (Андерсон, 1991). Эта находка дала толчок к исследованиям новых клещевых риккетсиозов в США. Долгое время большинство зарегистрированных случаев эрлихиоза описывались только в Северной Америке, но по мере привлечения внимания ученых к этому возбудителю, стали описываться аналогичные случаи и в других странах. За прошедшие 35 лет было выяснено, что эрлихиозоподобные риккетсиозы человека могут вызываться несколькими видами возбудителей семейства Anaplasmataceae: *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia canis* (по некоторым данным), *Anaplasma phagocytophilum*, *Neorickettsia sennetsu* (ранее *Ehrlichia sennetsu*). В процессе исследований была уточнена систематика возбудителей, и были разделены роды *Anaplasma*, *Neorickettsia* и *Ehrlichia*.

Эрлихиозы человека представляют собой природноочаговые, трансмис-

сивные инфекции, вызываемые внутриклеточными микроорганизмами рода *Ehrlichia*, и протекают в виде острых лихорадочных заболеваний.

Эрлихии являются мелкими внутриклеточными микроорганизмами рода *Ehrlichia*, семейства Anaplasmataceae, отряда Rickettsiales (риккетсии). Из 10 известных к настоящему времени самостоятельных видов эрлихий, патогенных для человека и животных, и включенных в род *Ehrlichia*, медицинское значение имеют лишь несколько. Список этих эрлихий различается у разных авторов; и при подготовке этого материала нам встретились несколько взаимоисключающих вариантов. Несомненно, что патогенными являются виды *E. chaffeensis* и *E. muris*, а также выделенная в другой род *Neorickettsia sennetsu* (ранее *Ehrlichia sennetsu*). Патогенность видов *E. ewingii* и *E. canis* оспаривается.

Название рода *Ehrlichia*, а затем и трибы *Ehrlichieae* было предложено в 1945 г. Ш. Д. Мошковским в честь Пауля Эрлиха, основоположника учения о химиотерапии инфекционных болезней. Первый возбудитель эрлихиоза был впервые обнаружен в Алжире французскими исследователями в 1935 г. при изучении тропической панцитопении собак, первоначально назван *Rickettsia canis*, а позднее номинирован Мошковским как *E. canis* (McDade, 1990).

В настоящее время таксономия риккетсий постоянно уточняется и пересматривается. Открываются новые виды,

поэтому рано ставить точку в этом разделе знаний о клещевых инфекциях.

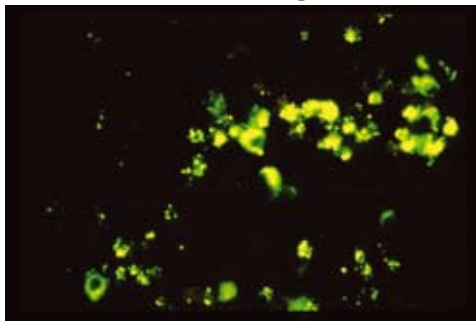


Рис. 1. *Ehrlichia chaffeensis* в клетках DH82, люминесцентная микроскопия, увеличение 400X. <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/rickettsia.htm>

Морфологически все виды эрлихий представляют небольшие плеоморфные кокковидные или овоидные микроорганизмы, приобретающие темно-голубой или пурпурный оттенок при окраске по Романовскому-Гимза. Обычно их обнаруживают в вакуолях — фагосомах цитоплазмы инфицированных эукариотических клеток, преимущественно лейкоцитарного ряда, в виде компактных скоплений отдельных частиц паразита, внешне имеющие конфигурацию ягоды тутового дерева; последнее послужило основанием назвать такие скопления *морулами*. Небольшие цитоплазматические вакуоли клетки-мишени содержат обычно 1–5 эрлихий, но количество инфицированных вакуолей может достигать 400 и более на одну клетку.

Процесс развития эрлихий в организме теплокровных животных практически не изучен.

По своей антигенной композиции эрлихии не имеют общих антигенных сайтов с риккетсиями сыпнотифозной группы и с возбудителями пятнистых лихорадок.

Разные виды эрлихий связаны с различными видами иксодовых клещей. В США возбудитель моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ), *E. chaffeensis*, передается клещами *A. americanum*, *D. variabilis*, а также *I. pacificus*, причем

их зараженность может быть достаточно высокой. В Калифорнии, например, эрлихии были выявлены минимум у 13,3% *I. pacificus* и у 20,0% *D. variabilis* при исследовании методом ПЦР. Исследования в России дают основания полагать, что на значительной части Евразии один из основных компонентов паразитарных систем МЭЧ — клещ *Ixodes persulcatus*.

Основными резервуарными хозяевами эрлихии *E. chaffeensis* считают оленей. В юго-восточной части США антитела к данному возбудителю обнаружены у 41,7% белохвостых оленей. Потенциальный резервуар этих эрлихий — собаки и лошади.

Эрлихии попадают в организм человека со слюной присосавшегося зараженного клеща. Размножение эрлихий приводит к воспалительным процессам различного характера, включая хронические, в разных внутренних органах. МЭЧ может сопровождаться гранулемами костного мозга и печени, а также мультиорганными периваскулярными лимфогистоцитарными инфильтратами. *E. chaffeensis* способна проникать в цереброспинальную жидкость, что вызывает значительный плеоцитоз.

Данных по заболеваемости эрлихиозом в России нет, как, впрочем, и не существует четко очерченной группы возбудителей, подлежащих учету. Одни авторы учитывают все эрлихиозы (вкладывая в это понятие все заболевания, вызываемые патогенами семейства Anaplasmataceae), другие раздельно учитывают моноцитарный эрлихиоз и анаплазмоз. Осложняет ситуацию вынесение *Ehrlichia sennetsu* в новый вид *Neorickettsia sennetsu*.

Поскольку ключевым в решении вопросов учета эпидемиологии эрлихиоза является непосредственное выявление возбудителя культуральными или молекулярно-биологическими методами, необходимо ориентироваться на те тест-системы, которые имеются в наличии. Присутствующие на рынке коммерческие наборы для диагностики эрлихи-

озов предназначены для выявления двух возбудителей, патогенность которых не вызывает сомнений — *E. chaffeensis* и *E. muris*. Именно в отношении заболеваний, вызываемых этими возбудителями, мы в дальнейшем и будем употреблять термин «эрлихиоз» (моноцитарный эрлихиоз человека, МЭЧ).

### **Клиника**

Средний инкубационный период эрлихиоза составляет 8–14 дней, продолжительность лихорадочного периода у госпитализированных больных с моноцитарным эрлихиозом (включая и тех, кто получил специфическое лечение) не превышала 23 дней.

Эрлихиозы не имеют манифестно выраженных диагностических особенностей, заболевание может быть бессимптомным или с субклиническими проявлениями, а может протекать как тяжёлая, угрожающая жизни, инфекция, вплоть до летального исхода. Смертность при ГЭЧ составляет до 3–5%, причем особенно часто фатальный исход наблюдается среди пациентов с грибковыми и вирусными оппортунистическими инфекциями.

«Даже эрудированные врачи, осведомленные о существовании этих заболеваний, находят эрлихиоз невозможным для диагноза на основании клинических симптомов и признаков» (Walker D., Dumler, 1996). Поэтому диагностика эрлихиозов основывается на данных клинико-эпидемиологического обследования, и подкрепляется результатами лабораторных исследований.

Общим в характеристике трех эрлихиозов является то, что клинически выраженные формы возникают внезапно, сопровождаются развитием лихорадочной реакции, появлением озноба, усталости, головной боли, анорексии, миалгии, тошноты, рвоты и признаков, обычных при других риккетсиозных болезнях и некоторых инфекциях вирусной природы. Обнаружение среди лиц, подвергшихся нападению клещей, сероположительных

находок в отсутствие выраженной клинической формы болезни подтверждает, что эрлихиоз, в частности, моноцитарный, может быть бессимптомным, и, следовательно, оценка тяжести болезни не отражает истинного представления о тяжести патологии. У большинства же диагностированных случаев заболевания протекали в виде инфекций средней или тяжелой степени.

### **Осложнения**

Для моноцитарного эрлихиоза при отсутствии лечения тетрациклином или доксициклином или запоздалом их применении (позже 10 дня болезни) характерна значительно большая частота осложнений, чем при анаплазмозе. На первом месте при эрлихиозах стоит развитие дисфункции почек (до 90% нелеченых пациентов) или почечной недостаточности (у 9% больных), диссеминированной внутрисосудистой коагуляции с последующим внутривенным, желудочно-кишечным или множественным, через видимые слизистые, кровотечением. Осложнения обычно появлялись к концу первой, в начале второй недели болезни. У части больных наблюдали приступы судорог или кому. Кроме того, в 10% случаев гранулоцитарного эрлихиоза рентгенографическими обследованиями грудной клетки выявлены инфильтраты в легких.

### **Диагностика**

Для диагностики моноцитарного эрлихиоза применяются как методы прямого выявления возбудителя, так и серологическая диагностика. Прямые методы выявления возбудителя включают обнаружение специфической микроскопической картины в моноцитах (в отличие от анаплазмоза, где патологическая картина наблюдается в гранулоцитах) и молекулярно-биологические методы выявления нуклеиновых кислот *E. chaffeensis* и *E. muris*. Косвенные (серологические) методы позволяют обнаруживать антитела

(иммуноглобулины классов G и M) к эрлихиям в крови заболевших.

### Прямые методы обнаружения

Из простых микроскопических методик наиболее эффективно выявление морул в моноцитах при окраске препаратов по Романовскому-Гимза.

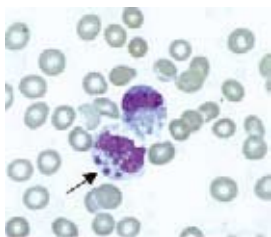


Рис. 2. Морулы *Ehrlichia chaffeensis* в цитоплазме моноцитов.  
<http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/rickettsia.htm>

Формирование видимой морулы происходит на 5–7 день после внедрения возбудителя в моноциты. Это достаточно простой и доступный способ, однако он может быть малоэффективным при низком уровне возбудителя в моноцитах. Однако этот метод требует опыта и специфических навыков у персонала, что часто недостижимо.

Второй прямой метод — молекулярно-биологическая детекция специфической 16S субъединицы рРНК (ПЦР-диагностика). Метод высокоспецифичен, выполняется в короткие сроки и вполне пригоден для точной и своевременной диагностики заболевания. Для ПЦР-исследования пригодны как сами клещи, которых находят в природе или снимают с укушенного человека, так и кровь. Кровь берут в пробирки с ЭДТА на пике температуры, поскольку именно в этот период концентрация возбудителей в крови максимальна. Исследуемым материалом для лаборатории являются лейкоциты человека.

### Серологические методы

Серологические методы в настоящее время представлены реакцией непрямой

иммунофлуоресценции, методом иммунного блота и иммуноферментным анализом (ИФА), с помощью которых выявляются специфические иммуноглобулины к возбудителю моноцитарного эрлихиоза классов G и M. Для точной диагностики необходима динамика титров специфических антител к антигенам возбудителя.

Иммуноглобулины класса M (ранние антитела, IgM) начинают появляться после 9 дня болезни и достигают максимума на 10–12 день, затем их концентрация постепенно уменьшается. Такое позднее развитие антительного ответа позволяет поставить диагноз лишь постфактум, и не может помочь врачу в своевременном назначении лечения. Однако такое исследование необходимо для целей санитарно-эпидемиологического наблюдения и поздней верификации диагноза.

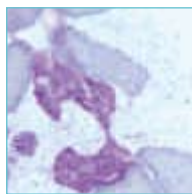
Иммуноглобулины класса G (IgG) появляются уже с первых дней заболевания и их титр неуклонно нарастает, достигая максимума на 21–28 дни, что также бесполезно для ранней диагностики и определения тактики лечения<sup>1</sup>. Эти антитела могут выявляться после перенесенного заболевания пожизненно.

Таким образом, серологические методы чаще используются санитарно-эпидемиологической службой для верификации первичного диагноза и эпидемиологическим надзором за клещевыми инфекциями.

### Лечение

Лечение эрлихиозов подобно лечению большинства риккетсиозов: антибиотиками группы тетрациклина. Препаратами первого ряда являются тетрациклин в дозе 0,3–0,4 г 4 раза в сутки в течение 5–10 дней, или доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 10–14 дней. В качестве антибиотика резерва можно использовать левомицетин.

<sup>1</sup> Для выявления антител к возбудителю МЭЧ (IgM и IgG) используются диагностические тест-системы фирмы «Омникс» (г. Санкт-Петербург).



## ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА

Оловянных С. П., Селиванов Е. В.

Постоянно расширяющийся ареал обитания иксодовых клещей и их растущее количество невольно привлекает к себе внимание инфекционистов. Ежегодно растет число людей, обратившихся в клиники с различными симптомами, возникшими после укусов клещей. Одновременно с этим растет и число вновь открываемых инфекций, передающихся при укусе клеща. Одним из таких заболеваний является гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ). Справедливости ради, нужно отметить, что само заболевание является не совсем новым — ранее оно было описано как гранулоцитарный эрлихиоз человека (ГЭЧ), но после выделения возбудителя этого заболевания в отдельный род *Anaplasma* (2004 г.) было переименовано и заболевание.

Итак, гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) — острое инфекционное заболевание, возникающее после укуса клеща и сопровождающееся выраженной лихорадкой.

В структуре клещевых инфекций ГАЧ занимает второе место. На него приходится 23% всех заболеваний, передающихся с укусом клеща. Точной статистики заболеваемости в России пока нет, но данные, поступающие из эндемичных районов (Удмуртия, Пермский, Красноярский, Хабаровский и Алтайский края, Свердловская и Новосибирская области), позволяют уже сейчас говорить о высокой частоте анаплазмоза в России.

Возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) — бактерия

*Anaplasma phagocytophilum*, относящаяся к роду *Anaplasma* семейства *Anaplasmataceae*<sup>1</sup> порядка *Rickettsiales* (риккетсии).

Анаплазма — мелкий внутриклеточный микроорганизм, размножающийся в гранулоцитах. Как и другие риккетсии, анаплазмы имеют две стадии развития — вегетативную и покоящуюся. В вегетативной стадии микроорганизмы представлены палочковидными, бинарно делящимися и подвижными клетками. Покоящиеся формы анаплазм — сферические и неподвижные клетки. Вегетативная стадия микроорганизма протекает и в клещах (за счет чего его количество многократно увеличивается), и в организме человека (собственно инфекция).

Анаплазмы распространены по всему земному шару. К настоящему времени они обнаружены в различных странах Европы, в США, Японии, Китае, России, странах Средней Азии. Установлены резервуарные хозяева. Возбудитель передается человеку иксодовыми клещами. Попадая со слюной инфицированного клеща через кожу в кровь, анаплазмы разносятся по всему организму, проникают в гранулоциты (лейкоциты) и размножаются в них. Вместе с нейтрофилами анаплаз-

<sup>1</sup> Во многих источниках указывается, что *Anaplasma* — род семейства *Erlichiaceae*, однако это неверно. В соответствии с действующей систематикой, семейство *Anaplasmataceae* объединяет облигатные внутриклеточные бактерии родов *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*, включающие как патогенные для человека микроорганизмы, так и многочисленных симбионты членистоногих.

мы гематогенным путем разносятся по органам и тканям организма, чаще всего поражая печень и почки. Это приводит к воспалительным процессам во внутренних органах.

Основные переносчики возбудителей ГАЧ в Европе — иксодовые клещи *I. ricinus*, в других регионах это могут быть другие виды клещей. Не обнаружено зависимости инфицирования анаплазмами только определенных видов клещей. Так, в России анаплазмы выделены и из *Ixodes persulcatus*, и из *Ixodes ricinus*.

Инфицированность клещей *I. ricinus* возбудителями гранулоцитарного анаплазмоза: в России — от 6 до 19%, в Польше — 24,7%, в Беларуси — от 4,3% в Минске до 27,3% в Беловежской пуще. Сезонность ГАЧ сходна с таковой при КЭ и БЛ, совпадает с периодом активности иксодовых клещей и приходится на весну и лето.

### **Клиника**

Инкубационный период длится от 3 до 23 дней, в среднем 2 недели. Большинство пациентов указывают на укус клеща перед возникновением заболевания.

Клинические симптомы ГАЧ неспецифичны и включают лихорадку, озноб, головную боль, миалгии и артралгии. Течение анаплазмоза в США и Центральной Европе имеет широкий спектр проявлений — от бессимптомной (субклинической) до тяжелой формы, приводящей к летальному исходу. Летальность составляет 1–5 %.

В острой фазе заболевания имеются изменения в крови: лейкопения, палочко-ядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, повышенный уровень трансаминаз, которые указывают на высокую вероятность анаплазмоза, но не являются патогномоничными.

Обычно анаплазмоз начинается с острой неспецифической лихорадки (>38,5°C), озноба, сильной головной и мышечной боли, боли в животе, слабости, тошноты, рвоты, диареи, кашля, ми-

алгий (артралгий). Могут быть потеря аппетита, явления катарального фарингита, лимфоаденопатия. У большинства пациентов артериальное давление снижено.

Диагностика ГАЧ по клиническим данным весьма затруднительна, поскольку однозначных симптомов не отмечается, а у части пациентов не возникает никаких клинических проявлений.

Осложнения при ГАЧ как моноинфекции наблюдаются редко, тяжесть течения усиливается при клещевых вирусно-бактериальных микст-инфекциях. При осложнениях — дыхательная и почечная недостаточность, поражения нервной системы.

Приблизительно половина пациентов с острым анаплазмозом нуждается в госпитализации. Особенно тяжело заболевание протекает у больных с нарушениями иммунной системы, часто приводит к смерти.

Средняя продолжительность заболевания 10–14 дней.

### **Лабораторная диагностика**

Для диагностики ГАЧ разработаны методы как прямого выявления возбудителя, так и серологической диагностики. Прямые методы выявления возбудителя включают выявление специфической микроскопической картины в гранулоцитах, и молекулярно-биологические методы выявления нуклеиновых кислот *Anaplasma phagocytophilum*. Косвенные (серологические) методы позволяют обнаруживать антитела (иммуноглобулины классов G и M) к анаплазмам в крови заболевших.

### **Прямые методы обнаружения**

Из простых микроскопических методик наиболее эффективен прямой метод темнопольной микроскопии. Суть диагностики состоит в обнаружении интрацитоплазматических морул (одна из вегетативных стадий риккетсий) в

нейтрофилах человека при световой микроскопии тонкого мазка крови, окрашенного по Романовскому–Гимза. Формирование видимой морулы происходит на 3–7 день после внедрения возбудителя в нейтрофилы (рис. 1). Это достаточно простой и доступный способ, однако он может быть малоэффективным при низком уровне возбудителя в нейтрофилах. Однако этот метод требует опыта и специфических навыков у персонала, что далеко не всегда возможно.

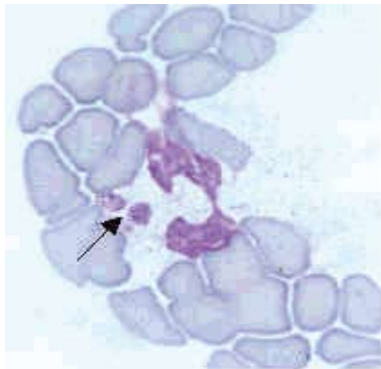


Рис. 1. Морулы *Anaplasma phagocytophilum* в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов. <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/rickettsia.htm>

Второй прямой метод — молекулярно-биологическая детекция специфической 16S субъединицы рРНК (ПЦР-диагностика). Метод высокоспецифичен, выполняется в короткие сроки, и вполне пригоден для точной и своевременной диагностики заболевания. Для ПЦР-исследования пригодны как сами клещи, которых находят в природе или снимают с укушенного человека, так и кровь. Кровь берут в пробирки с ЭДТА на пике температуры, поскольку именно в этот период концентрация возбудителей в крови максимальна. Исследуемым материалом для лаборатории являются лейкоциты человека.

### Серологические методы

Серологические методы в настоящее время представлены иммунофер-

ментным анализом (ИФА), с помощью которого выявляются специфические иммуноглобулины к возбудителю анаплазмоза классов G и M. Для точной диагностики необходима динамика титров специфических антител к антигенам возбудителя.

Иммуноглобулины класса M (ранние антитела, IgM) начинают появляться после 11 дня болезни, и достигают максимума на 12–17 день, затем их концентрация постепенно уменьшается. Такое позднее развитие иммунного ответа позволяет поставить диагноз лишь *post factum*, и обнаружение антител IgM не может помочь врачу в своевременном назначении лечения. Это исследование необходимо для целей санитарно-эпидемиологического наблюдения и поздней верификации диагноза.

Иммуноглобулины класса G (IgG) появляются уже с первых дней заболевания, и их титр неуклонно нарастает, достигая максимума на 37–39 дни, что также бессмысленно для ранней диагностики и определения тактики лечения<sup>1</sup>.

Таким образом, серологические методы чаще используются санитарно-эпидемиологической службой для верификации первичного диагноза и эпидемиологического надзора за клещевыми инфекциями.

### Взятие материала

Взятие крови предпочтительно производить в емкость с ЭДТА и хранить при комнатной температуре не более 48 часов, или замораживать при  $-20^{\circ}\text{C}$  до исследования. Показано, что в образцах крови с цитратным антикоагулянтом, содержащих *A. phagocytophilum*, возбудитель сохраняется в течение 10 дней при комнатной температуре, или 13 дней при  $4^{\circ}\text{C}$ . Транспортировку клинического материала в лабораторию следует осу-

<sup>1</sup> Для выявления антител к возбудителю ГАЧ (Ig M и Ig G) используются диагностические тест-системы фирмы «Омникс» (Санкт-Петербург).



ществлять в максимально короткие сроки при комнатной температуре или при  $-20^{\circ}\text{C}$ , если время доставки превышает 48 ч.

Для серологических исследований производят отбор, по крайней мере, 2 образцов сыворотки крови: в острую фазу и через 15-21 день в фазе реконвалесценции. Сыворотку хранят при  $4^{\circ}\text{C}$  или при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

## Лечение

Лечение анаплазмоза аналогично лечению любого риккетсиоза. Как правило, в основу лечения положен курс терапии антибиотиками тетрациклинового ряда. Следует отметить, что антибиотикотерапия при риккетсиозах необходима, она ведет к значительному сокращению продолжительности заболевания с 10-12 дней у леченых пациентов до 2

месяцев при отсутствии антибиотикотерапии. Купирование острых симптомов начинается уже со вторых суток приема тетрациклинов.

Как и у остальных риккетсиозов, препаратом выбора является доксициклин: по 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 10–21 дня. Препарат резерва — тетрациклин (500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7–14 суток). Для детей, беременных и кормящих — амоксициллин или рифампицин в возрастной дозировке.

## Профилактика

Вакцинация против анаплазмоза человека не разработана.

Нужно остерегаться нападения и укусов переносчиков, надевать защитную одежду, посещая места обитания клещей, использовать репелленты.

# Микст-инфицированность клещей — правило, а не исключение

Установлено, что один клещ рода *Ixodes* может быть носителем одновременно 7 патогенных агентов вирусной и бактериальной этиологии. Множественное заражение клещей — скорее правило, а не исключение. Наличие одного механизма передачи и общих переносчиков возбудителей определяют возможность существования сочетанных очагов трансмиссивных природноочаговых инфекций: клещевого энцефалита (КЭ), иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ), моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) и ГАЧ. Присасывание мультизараженного вредителя может вызвать развитие у человека микст-инфекции, которая протекает более тяжело, вплоть до летальных исходов.

Исследования сотрудников РНПЦ эпидемиологии и микробиологии показали, что 187 клещей *I. ricinus*, отловленных в парках и лесопосадках столицы,

были инфицированы патогенным для человека видом анаплазм (*Anaplasma phagocytophilum*) в 4,3% случаев, а также боррелиями (21,4%) и вирусом клещевого энцефалита (3,7%). Выявлена и смешанная бактериальная инфекция: один клещ сохранил одновременно 2 возбудителя (*Anaplasma phagocytophilum* + *Borrelia burgdorferi*), второй — 3 возбудителя (*A. phagocytophilum* + *Borrelia burgdorferi* + *B. gorninii*).

Обследование 43 лихорадящих больных, имевших в анамнезе укус клеща, показало, что в 13 случаях зарегистрированы моноинфекции (ГАЧ — 5 случаев, ЛБ — 8), в 2 случаях имела место двойная клещевая микст-инфекция ЛБ + ГАЧ, КЭ + ГАЧ, в одном — тройная инфекция КЭ + ЛБ + ГАЧ. Среди больных инфекциями клещевого генеза доля ЛБ составила 54%, ГАЧ — 33%, клещевых микст-инфекций — 13%.

## Диагностические критерии человеческого анаплазмоза

**Подтвержденный человеческий анаплазмоз:**

заболевание, сопровождающееся повышением температуры, в анамнезе укус клеща или контакт с клещом

и

доказанное инфицирование *Anaplasma phagocytophilum* при сероконверсии или при более чем 4-кратном нарастании титра антител

или

положительный результат ПЦР с последовательным секвенированием ампликонов, доказывающий наличие *Anaplasma*-специфической ДНК в крови

или

выделение *A. phagocytophilum* при культуральном исследовании крови

**Возможный человеческий анаплазмоз:**

заболевание, сопровождающееся повышением температуры, в анамнезе укус клеща или контакт с клещом

и

наличие стабильного титра антител к *A. phagocytophilum* в плазме крови, забранной в острую фазу и при выздоровлении, если титр более чем в 4 раз превышает диагностический уровень

или

положительный результат ПЦР без подтверждения последовательностей

или

наличие интрацитоплазматических мору в мазке крови.

Чтобы предупредить развитие заболевания после укуса потенциального переносчика, врач назначает перечисленные антибиотики по сокращенной (5–7 дней) схеме. Антибиотикопрофилактика

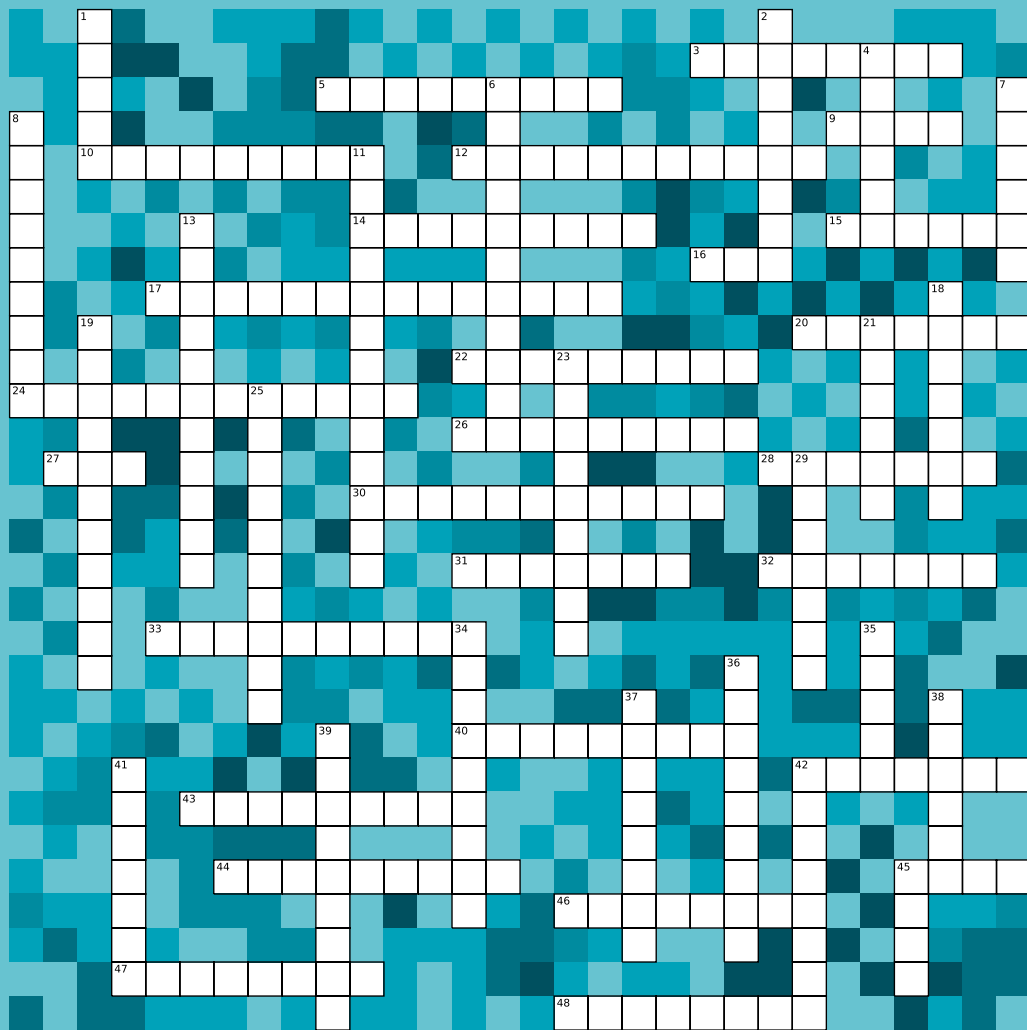
ГАЧ эффективна, если началась не позднее 5 суток после присасывания клеща. При более позднем начале лечения необходима полноценная (по продолжительности) терапия ГАЧ.

**Ответы на кроссворд**

По горизонтали: 3. Простата, 5. Скальпель, 9. Вось, 10. Аппендикс, 12. Романовский, 14. Боррелиоз, 15. Лягушка, 16. Кал, 17. Языкодержатель, 20. Вибрион, 22. Эритроцит, 24. Пастерелла, 26. Энцефалит, 27. Кожа, 28. Липофиз, 30. Трихомонада, 31. Пилетка, 32. Куршман, 33. Центрифуга, 40. Ромбоцит, 42. Тромбоз, 43. Спирохета, 44. Билитрубин, 45. Гной, 46. Гонококк, 47. Автоклава, 48. Тропанол, 49. Гипертония, 50. Кортизол, 51. Грыжа, 52. Кортизол, 53. Куршман, 54. Микроскоп, 55. Анемия, 56. Простерон, 57. Печень, 58. Микроскоп, 59. Тромбоз, 60. Тромбоцит, 61. Тромбоцит, 62. Тромбоцит, 63. Тромбоцит, 64. Тромбоцит, 65. Тромбоцит, 66. Тромбоцит, 67. Тромбоцит, 68. Тромбоцит, 69. Тромбоцит, 70. Тромбоцит, 71. Тромбоцит, 72. Тромбоцит, 73. Тромбоцит, 74. Тромбоцит, 75. Тромбоцит, 76. Тромбоцит, 77. Тромбоцит, 78. Тромбоцит, 79. Тромбоцит, 80. Тромбоцит, 81. Тромбоцит, 82. Тромбоцит, 83. Тромбоцит, 84. Тромбоцит, 85. Тромбоцит, 86. Тромбоцит, 87. Тромбоцит, 88. Тромбоцит, 89. Тромбоцит, 90. Тромбоцит, 91. Тромбоцит, 92. Тромбоцит, 93. Тромбоцит, 94. Тромбоцит, 95. Тромбоцит, 96. Тромбоцит, 97. Тромбоцит, 98. Тромбоцит, 99. Тромбоцит, 100. Тромбоцит.

## Критерии диагностики болезни Лайма (на основании критериев EUSALB)

Проявление заболевания	Клинические критерии		Лабораторные показатели		вспомогательные критерии
	основные	вспомогательные	основные критерии	вспомогательные критерии	
Эритема (хроническая) мигрирующая	Увеличивающееся по периферии красноватое или синюшно-красное пятно, часто с центральным просветлением; края чёткие, интенсивно окрашенные, но без выраженного возвышения; локализуется вокруг места инокуляции или (редко) диссеминированная	Предшествующий укус клеща той же локализации	Нет	Выявление <i>B. burgdorferi</i> культуральным методом или ТАНК в биопсийном материале кожи, значительное нарастание титра специфических АТ или выявление специфических IgM	Выявление <i>B. burgdorferi</i> культуральным методом или ТАНК в биопсийном материале кожи, значительное нарастание титра специфических АТ или выявление специфических IgM
Боррелиозная лимфаденопатия (редкий симптом)	Безболезненный синюшно-красный узел или пятно, обычно локализованное в области мочки уха,шной раковины, соска или мошонки; чаще возникает у детей (особенно в области уха), чем у взрослых	Присутствующая или предшествующая МЭ	Выявление АТ к <i>B. burgdorferi</i> (IgG и/или IgM)  или значительное нарастание титра АТ IgG к <i>B. burgdorferi</i>	Выявление АТ к <i>B. burgdorferi</i> (IgG и/или IgM)  или значительное нарастание титра АТ IgG к <i>B. burgdorferi</i>	Гистологические признаки В-клеточной псевдомимфоцитомы
Хронический атрофический акродерматит	Длительно сохраняющийся красный или синюшно-красный патологический очаг, обычно на тыльной поверхности конечностей. Возможно развитие начального рыхлого отека кожи, со временем переходящего в атрофию, а также индуктивных изменений кожи над костными выступами		Высокая концентрация специфических АТ IgG  или характерные гистологические признаки и выявление <i>B. burgdorferi</i> культуральным методом  или ТАНК биопсийного образца кожи	Высокая концентрация специфических АТ IgG  или характерные гистологические признаки и выявление <i>B. burgdorferi</i> культуральным методом  или ТАНК биопсийного образца кожи	
Ранний нейроборрелиоз	Болезненный менинго-радикулоневрит с параличом или без паралича лицевого нерва, или парезом других черепных нервов (синдром Gaymardoux-Banplwartn). У детей наиболее часто возникает изолированный монолатеральный (иногда билатеральный) менингит, паралич лицевого или других черепных нервов	Присутствующая или предшествующая МЭ	Лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ  и Выявление продукции интраклеточных специфических антител  или Выявление <i>B. burgdorferi</i> культуральным методом или ТАНК в ЦСЖ	Лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ  и Выявление продукции интраклеточных специфических антител  или Выявление <i>B. burgdorferi</i> культуральным методом или ТАНК в ЦСЖ	Специфические олигоклональные полосы при исследовании ЦСЖ; значительное нарастание титра специфических плазматических АТ
Хронический нейроборрелиоз (крайне редко)	Длительно сохраняющийся энцефалит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит, радикуломиелит		Выявление продукции интраклеточных специфических антител  и Лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ  и Выявление плазматических АТ к <i>B. burgdorferi</i>	Выявление продукции интраклеточных специфических антител  и Лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ  и Выявление плазматических АТ к <i>B. burgdorferi</i>	Специфические олигоклональные полосы при исследовании ЦСЖ



# КРОССВОРД

ответы на кроссворд — на стр. 34

**По горизонтали:** 3. Мужская железа. 5. Инструмент хирурга. 9. Прибор, с одинаковым успехом использующийся и терапевтами, и лабораториями. 10. Орган, часто удаляемый не с целью биопсии. 12. Русский автор известной гематологической краски. 14. То, чего мы боимся в лесу, но немного поменьше. 15. Город-мутация. 16. Среда обитания гельминтов. 17. Инструмент для «болтливых» пациентов. 20. Микрозагогулина. 22. Микротранспортёр кислорода. 24. Автор диагностического приема, при котором большого больно больно бьют по пояснице. 26. То, чего мы боимся, посещая весенний лес. 27. Человек и бактерия. 28. Мозговая фабрика гормонов. 30. Хвостатая штучка, видимая только в микроскоп. 31. Основной инструмент лаборанта. 32. Первооткрыватель известных спиралей в мокроте. 33. Лабораторный сепаратор. 40. Пища для эндотелия. 42. Состояние «взбесившегося» гемостаза. 43. Микроспираль. 44. Он определяет желтизну. 45. Где он, там режь. 46. Возбудитель популярной венерической болезни. 47. Смертельная баня для микробов. 48. Маркер острого инфаркта миокарда.

**По вертикали:** 1. Отверстие, через которое внутренние органы «рвутся» наружу. 2. Гормон, вырабатываемый надпочечниками. 4. Малоокровие. 6. Гормон, продуцируемый «желтым телом». 7. Орган, без которого было бы невозможно употребление коньяка. 8. Лабораторный «бинокль». 11. Незначительное повышение температуры тела. 13. Гормон — сосудистый пресс. 18. Диагностическая вивисекция. 19. Гормон из клеток Лейдига. 21. Вкусная еда для микробов. 23. Бледный, как... 25. Фабрика анализов. 29. Гормон островного происхождения. 34. Континент, именем которого назван популярный антиген. 35. Кость, при переломе которой гипс не накладывают. 36. Гормон, выработка которого в яичниках преобладает в первую фазу менструального цикла. 37. Удобрение, актуальное при почечной недостаточности. 38. Кляп для кровотечения. 39. «Каменная» почка. 41. Главная биологическая сладость. 42. Гормон щитовидной железы. 45. Автор метода окраски, положенной в основу классификации бактерий.