

С.А. Рудакова

ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ БОРРЕЛИОЗЫ В СОЧЕТАННЫХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГАХ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

ФГУН Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора (Омск)

В последние годы накоплен значительный объем информации по эпидемиологии природно-очаговых инфекций и изучению их возбудителей. Существенно расширились представления о распространении клещевых инфекций в Западно-Сибирском регионе. Возрастанию интереса к этой группе инфекций способствовал резкий рост заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ), иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) и появлению «новых» и до недавнего времени неизученных для России инфекций — гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ). Верифицируется лишь часть клещевых инфекций, этиология ряда из них остается нерасшифрованной. В данной работе предпринята попытка комплексной этиологической расшифровки заболеваний, возникающих после присасывания клещей на различных территориях юга Западной Сибири. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте выявления антител к возбудителям ИКБ и КЭ у больных с подозрением на клещевые инфекции в Западно-Сибирском регионе, а также нередко к этим возбудителям одновременно. Выявление антител к ГАЧ и МЭЧ у обследованных больных свидетельствует о контакте населения с возбудителями этих инфекций в условиях сочетанных очагов трансмиссивных инфекций на различных территориях Западной Сибири. Установлен высокий уровень микст-инфицирования возбудителями ГАЧ и ИКБ и относительно низкая встречаемость ГАЧ как самостоятельного заболевания. Контакт с моноцитарными эрлихиями по серологическим данным отмечается у больных крайне редко. На основании полученных данных можно сделать вывод о степени распространения различных клещевых патогенов на юге Западной Сибири.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, иксодовые клещи, сочетанные очаги

TICK-BORNE BORRELIOSSES IN MIXT-PATOGENS NATURAL FOCI WEST SIBIRIA

S.A. Rudakova

Omsk Research Institute of Naturally Focused Infections, Omsk

Significant volume of information about epidemiology of infections with natural foci and properties of their causing agents were accumulated. Knowledge about distribution of tick-borne infections in West Siberia was enlarged. Increasing of morbidity of tick-borne encephalitis (TBE) and tick-borne borrelioses (TBB) and emergence of new or unknown infections — human granulocytic anaplasmosis (HGA) and human monocytic ehrlichiosis (HME) are resulted in interest to study of this group of infections. Part of tick-borne infections are verified only. Etiology of some cases is unknown. In this investigation we try to estimate an etiological agents of diseases after tick bites in different territories of West Siberia. Our data are showing a high percentage of seropositive sera of tick-borne patients in West Siberia to antigens of TBE and TBB, in some cases to both agents simultaneously. Detection of antibodies to antigens of HGA and HME in sera of patients after tick bites show contacts with natural foci of these infections. High level of mix-infected TBB/HGA and low level of infected single HGA were detected. Contacts with HME agent are very rarely. Results of this work show different levels of contacts of human populations with agents of tick-borne infections in the south of West Siberia.

Key words: tick-borne borrelioses, tick-borne, mixt-patogens foci

Проблема заболеваний, переносчиками которых являются иксодовые клещи, в последнее десятилетие приобретает все большее значение для многих регионов России и в первую очередь для Западной Сибири [2]. В последние десятилетия существенно расширились представления о распространении сочетанных очагов трансмиссивных клещевых инфекций вирусной, риккетсиозной, бактериальной и протозойной природы на территории Российской Федерации [4, 7]. В Сибири отмечается резкое и устойчивое повышение уровня заболеваемости населения клещевым энцефалитом (КЭ), иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) и клещевым риккетсиозом (КР). Возрастанию интереса к этой группе инфекций способствовало и появление «новых» и пока не изученных для России инфекций — гранулоцитар-

ного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) [1, 5]. Однако реальная роль этих клещевых патогенов в инфекционной патологии населения Западной Сибири пока не изучена.

На территории Западной Сибири отмечается практически повсеместная сочетанность природных очагов ИКБ и КЭ. Имеются очаговые территории, характеризующиеся сочетанностью трех и более трансмиссивных инфекций (ИКБ, КЭ, КР, ГАЧ и МЭЧ). Эпидемический потенциал таких очагов не одинаков в различных ландшафтах и зависит от преобладания определенного вида переносчика и уровня его зараженности возбудителями этих инфекций. В условиях сочетанности природных очагов эпидемическая опасность определяется и сопряженными очагами других природно-оча-

говых инфекций — туляремии, ОГЛ, ГЛПС, калифорнийского энцефалита, лептоспирозов. Сочетание природных очагов ИКБ, КЭ и КР и одновременное существование на этих же территориях очагов других природно-очаговых инфекций должно учитываться при клинической и лабораторной дифференциальной диагностике, при проведении противоэпидемических и профилактических мероприятий в отношении каждой инфекции.

За период с начала регистрации по 2004 г. заболеваемость ИКБ по Сибирскому ФО более чем в два раза превышает показатели по РФ в целом (10,08 и 4,40 соответственно). Из семи Федеральных округов РФ, Сибирский ФО занимает третье место по показателям заболеваемости ИКБ.

В Сибирском ФО с 1992 по 2004 г. зарегистрировано 15 тыс. случаев заболеваний ИКБ со средними показателями заболеваемости 10,5 на 100 тыс. населения. Динамика заболеваемости ИКБ в Сибирском ФО за период наблюдения характеризуется четкими пиками подъема (1995, 1998 и 2001) и снижения (1997, 2000 и 2003). За период с 1992 по 1998 г. заболеваемость имеет четкую тенденцию к повышению (с 7,6 до 15,8 на 100 тыс. населения, с наибольшим уровнем заболеваемости в 1995 г. (22,8 на 100 тыс. населения), что связано, в первую очередь, с улучшением качества лабораторной диагностики и увеличением количества обследованных на ИКБ. В период с 1999 по 2004 г. уровень заболеваемости стабилизировался и даже имеет тенденцию к снижению (с 10,01 до 7,7 на 100 тыс. населения).

Годовая динамика заболеваемости ИКБ характеризуется выраженной сезонностью, связанной с периодом активности переносчиков. В Западной Сибири максимум заболеваемости приходится на май — июнь, в лесостепных ландшафтах, характеризующихся совместным обитанием клещей *I. persulcatus* и *D. reticulatus*, в осенние месяцы ежегодно также выявляются случаи заболеваний, среди которых нами подтверждены и случаи ИКБ, которые, очевидно, могут быть связаны с клещами рода *Dermacentor* [3]. На характер сезонности заболеваемости непосредственное влияние оказывают погодные условия. При поздней и холодной весне начало сезонного подъема смещается на май — июнь, при холодном и дождливом лете максимальная заболеваемость может наблюдаться в июле.

Характерной чертой заболеваемости ИКБ является большая доля городских жителей в суммарном числе больных и высокая доля детей. На долю горожан приходится 82,5 — 85 % от общей суммы заболевших в РФ. Анализ структуры заболеваемости ИКБ в Сибирском регионе показал, что соотношение городского и сельского населения среди заболевших в различных областях отличается. Преобладание в структуре заболевших городских или сельских жителей объясняется как природными, так и социальными факторами. Ряд крупных городов Сибири расположен в непосредственном окружении очаговых территорий с высоким риском заражения ИКБ и более интенсивным контак-

том горожан с очагами вследствие освоения садово-огородных участков и посещения леса с целью отдыха, что и обуславливает большую долю горожан при этой инфекции.

Возрастная структура заболеваемости ИКБ характеризуется преобладанием случаев заболеваний среди взрослого трудоспособного населения (20 — 59 лет), на долю которого приходится 48,1 %. Сравнительно большую группу больных составляют дети (до 30 %), повысилась доля лиц пожилого возраста (до 12 %). Указанное возрастное распределение определяется более частыми контактами этих лиц с природными очагами инфекции.

Среди профессиональных групп наибольший процент серологически верифицированных случаев ИКБ приходится на рабочих и служащих (34,8 %), учащихся школ и ПТУ (21,3 %), пенсионеров и людей, занятых домашним хозяйством (18,1 %) и дошкольников (15,5 %), тогда как на лиц, профессионально связанных с лесом — 1,9 %. Заражение населения происходит при присасывании клещей преимущественно при посещении леса по бытовым причинам, профессиональные связи с лесом не имеют существенного значения.

На юге Западной Сибири имеются территории с сочетанными очагами трех трансмиссивных инфекций: ИКБ, КЭ и КР. КР в последние десятилетия можно по праву отнести к «ге-емерджинг» инфекциям, поскольку, начиная с 1979 г., отмечается беспрецедентный рост заболеваемости более чем в 10 раз. Наиболее существенный рост в 80-е и 90-е гг. отмечен в Западной Сибири (Алтайский край, республика Алтай) и на Дальнем Востоке [5] в последние годы сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости. Наиболее высокие показатели заболеваемости в Западной Сибири отмечены в Алтайском крае и республике Алтай (более 50 на 100 тыс. населения), в Восточной Сибири — в Хакасии, Тыве, Усть-Ордынском АО, Бурятии (21 — 55 на 100 тыс. населения), на Дальнем Востоке России — в Хабаровском и Приморском краях (более 10). Более 80 % случаев КР приходится на два региона — Алтайский и Красноярский края, в том числе на Алтайский край — более 50 % случаев этой инфекции в Российской Федерации.

Одной из задач наших исследований являлось проведение серологической диагностики клещевых инфекций — КЭ, ИКБ, ГАЧ, МЭЧ у больных, госпитализированных с подозрением на клещевые инфекции на различных территориях юга Западной Сибири. В период с 2002 по 2005 г. проведено изучение иммунного ответа к данным патогенам у заболевших, имевших в анамнезе контакт с клещами.

На территории юга Западной Сибири широко распространены ИКБ и КЭ, частота выявления у заболевших суммарных антител классов М и G к боррелиям составляет 35,4 %, к вирусам комплекса КЭ — 30,3 %. Наибольшая частота выявления антител к возбудителям КЭ и ИКБ определяется у населения, проживающего в подзоне осиново-березо-

вых лесов — 47,1 % и 38,8 % (соответственно), что объясняется наибольшей численностью и зараженностью клещей *I. persulcatus* возбудителями КЭ и ИКБ в данной подзоне. Частота выявления микст-инфицирования обоими возбудителями одновременно составляет 21,1 %.

Впервые на территории Западной Сибири серологически верифицированы случаи гранулоцитарного анаплазмоза человека. При обследовании 541 больного клещевыми инфекциями антитела к возбудителю ГАЧ обнаружены в 6,8 % случаев. На территории Омской области ГАЧ серологически верифицирован у $8,5 \pm 1,7$ % больных, антитела к возбудителю моноцитарного эрлихиоза человека у больных не выявлены. Из 46 обследованных больных из Алтайского края положительные результаты в ИФА к ГАЧ выявлены у $15,2 \pm 5,3$ %. Антитела к возбудителю МЭЧ у больных в Алтайском крае не обнаружены. Из 60 больных в Усть-Таркском районе Новосибирской области положительные результаты в ИФА к возбудителю ГАЧ получены в $16,7 \pm 4,8$ % обследованных, к МЭЧ — $1,7 \pm 1,6$ %.

Антитела к возбудителям трех инфекций (ГАЧ, ИКБ, КЭ) одновременно в сыворотках крови больных выявлены в $2,8 \pm 1,2$ % случаев из числа обследованных лиц. Наиболее часто встречалось микст-инфицирование возбудителями КЭ и ИКБ (21,1 %). Исследования парных (в динамике инфекционного процесса) сывороток крови показало, что в 56,8 % случаев сероконверсия к анаплазмам сочеталась с обнаружением антител к боррелиям и 32,4 % — к вирусу КЭ.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой частоте выявления антител к возбудителям ИКБ и КЭ у больных с подозрением на клещевые инфекции в Западно-Сибирском регионе, а также нередко к этим возбудителям одновременно. Особого внимания заслуживают находки антител к ГЭЧ и МЭЧ у обследованных пациентов, что позволяет сделать вывод о контакте населения с возбудителями этих инфекций в условиях сочетанных очагов трансмиссивных инфекций на различных территориях Западной Сибири. Установлен высокий уровень микст-инфицирования возбудителями гранулоцитарного анаплазмоза и боррелиями и относительно низкая встречаемость ГАЧ как самостоятельного заболевания. Контакт с моноцитарными эрлихиями по серологическим данным отмечается у больных крайне редко. На основании полученных данных можно сделать вывод о широком распространении различных клещевых патогенов на юге Западной Сибири.

Основным переносчиком возбудителя ИКБ на территории Зауралья, Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока является клещ *I. persulcatus*, средний уровень зараженности которого боррелиями колебался по отдельным участкам наблюдений от 13,3 до 58,3 %. Различия в средних показателях инфицированности *I. persulcatus* по административным территориям зависят от ландшафтной приуроченности мест сбора клещей. Типы населения икс-

совых клещей и показатели их численности и инфицированности на различных в ландшафтном отношении территориях отличаются.

При анализе данных инфицированности клещей существенных различий между показателями в южно-таежных стациях и в зоне широколиственных лесов не установлено ($t = 1,48; p < 0,05$). Значительно ниже показатели зараженности иксодид в северной ($t = 2,4; p < 0,05$) и южной лесостепи ($t = 3,37; p < 0,05$). Наибольший процент инфицированных клещей боррелиями определялся на участках наблюдений с монодоминантным типом населения переносчика «персулькатус» и бидоминантным типом населения переносчика «персулькатус — ретикулятус», однако численность клещей *I. persulcatus* на этих участках ниже, чем в очагах с монодоминантным типом населения переносчика «персулькатус».

При идентификации возбудителя на изучаемых территориях Зауралья, Сибири и Дальнего Востока установлена циркуляция в природных очагах ИКБ боррелий геновидов *B. afzelii* и *B. garinii*, а также их сочетаний. Выявлено доминирование гено-типа *B. afzelii* на большинстве изучаемых территорий при анализе средних показателей зараженности клещей. При анализе геновидового соотношения по ландшафтными зонам, наблюдается значительное увеличение доли *B. garinii* в южно-таежной зоне с монодоминантным типом населения переносчика «персулькатус», при этом количество микст-инфицированных переносчиков существенно не меняется.

В последние годы молекулярно-генетические методы находят все большее применение в изучении природных очагов инфекций и диагностике инфекционных заболеваний. Использование генетических методов в изучении инфицированности боррелиями переносчиков и диагностике ИКБ у людей существенно расширяет возможности изучения природных очагов. Целью исследований являлось изучение уровня инфицированности боррелиями иксодовых клещей иммунологическими и молекулярно-биологическими методами, а также молекулярно-генетическая характеристика штаммов боррелий, изолированных из клещей в природных очагах Западной Сибири.

В 2002 — 2004 гг. из клещей *I. persulcatus* получено 8 штаммов боррелий: P2, P31, P33, P35 — Омская область, Омский район (южная лесостепь), P12 — Омская область, Тюкалинский район (северная лесостепь), T6 — Томская область, Томский район (южная тайга), У8, У10 — Новосибирская область, Усть-Таркский район (северная лесостепь). Для проведения типирования боррелий в изолятах использовали двухраундовую ПЦР с праймерами, соответствующими консервативным участкам генов 5S и 23S РНК с последующим определением нуклеотидной последовательности или анализом полиморфизма длин фрагментов рестрикции (ПДРФ) полученного фрагмента ПЦР. Установлено, что все 8 изолятов относятся к геновиду *B. garinii* NT29, их нуклеотидные последова-

тельности имеют полное генетическое сходство с последовательностями *B. garinii* NT29, депонированными в GenBank.

С применением комплекса молекулярно-биологических методов нами проведено изучение геновидового состава боррелий в индивидуальных экземплярах клещей *I. persulcatus*, *D. reticulatus*, *H. concinna*, собранных в различных ландшафтно-географических зонах отдельных административных территорий Западной, Восточной Сибири и Дальнего Востока.

С наибольшей частотой боррелии выявляли в клещах *I. persulcatus* (27,4 %), инфицированность других видов была существенно ниже. По результатам исследований *B. burgdorferi sensu stricto* не выявлены, в клещах *I. persulcatus* обнаружены боррелии геновидов *B. afzelii* (14,6 %) и *B. garinii* (3,6 %). В клещах рода *Haemaphysalis* обнаружены только *B. afzelii* (7,4 %), рода *Dermacentor* *B. afzelii* (7,5 %) и *B. garinii* (0,7 %). Результаты исследований показали, что уровни зараженности клещей боррелиями, установленные методом ПЦР, превышают показатели, полученные при микроскопии. Установлена генетическая гетерогенность боррелий, обнаруживаемых в различных видах переносчиков. Впервые детектирована ДНК боррелий с нетипичной для известных геновидов боррелий структурой межгенного спейсера в клещах *D. reticulatus* на юге Западной Сибири. Полученные данные существенно дополняют материалы о видовом разнообразии переносчиков возбудителей ИКБ на обширных территориях Сибири. На территории Западной Сибири основное эпидемическое значение имеют два геновида боррелий — *B. garinii* и *B. afzelii*. Основными переносчиками боррелий являются клещи *I. persulcatus*, инфицированность которых по данным ПЦР может достигать 47,4 %. Генетическими методами установлена также инфицированность боррелиями клещей *D. reticulatus*, однако уровни зараженности этого вида клещей существенно ниже и их роль в передаче инфекции человеку до настоящего времени остается не доказанной.

Западно-Сибирский регион является эндемичным по ряду природно-очаговых трансмиссивных инфекций. В настоящее время в природных очагах установлена циркуляция основных клещевых патогенов, потенциально опасных для здоровья людей: вирусы комплекса клещевого энцефалита, боррелии комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, эрлихии и анаплазмы, риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки, бабезии. Уровни инфицированности клещей различными возбудителями в природных очагах существенно отличаются. При исследовании образцов из индивидуальных экземпляров клещей *I. persulcatus* выявлена ДНК боррелий в $21,5 \pm 3,5$ %, из числа положительных идентифицированы как *B. garinii* — 35,3 % проб, *B. afzelii* — 52,9 % и оба возбудителя одновременно — 11,8 % образцов. В клещах *I. persulcatus* обнаружены также эрлихии и анаплазмы — в 29,8 % проб, риккетсии группы КПЛ — 39,5 % и бабезии — в 5,7 %. В клещах *D. reticulatus* выявлены ДНК

боррелий — в 9,1 % проб, риккетсий (предположительно RpA4) — 35,2 %, бабезий (*Babesia canis canis*) — в 56,2 %, эрлихии и анаплазмы не обнаружены. Анализ полученных результатов исследований снятых клещей *I. persulcatus* и биологических материалов людей позволяет сделать вывод о высокой эпидемической значимости зараженности клещей *I. persulcatus* вирусом КЭ по сравнению с другими возбудителями. Уровни инфицированности снятых переносчиков боррелиями также имеют существенное значение в степени риска заражения людей этими возбудителями. Риккетсии, анаплазмы и эрлихии, бабезии, вероятно, имеют меньшее значение в инфицировании населения Омской области.

Установлена инфицированность клещей *D. reticulatus* риккетсиями — в 6,7 % случаев, при этом у пациентов в крови ДНК риккетсий была выявлена только в одном случае, несмотря на разделение у многих пациентов регионарного лимфаденита. При секвенировании нескольких положительных проб ДНК от лихорадящих пациентов и с регионарными лимфаденитами установлен геновид риккетсий RpA4. Полученные данные свидетельствуют о вероятной их патогенности и роли в возникновении синдрома *TIBOLA-DEBOLA*, описанного ранее применительно к *R. slovaca* [6]. Анаплазмы и эрлихии у клещей *D. reticulatus* обнаружить не удалось. Бабезии у клещей этого вида обнаруживали в 12,8 %, последующих заболеваний людей не установлено. Можно предположить, что обнаруживаемые бабезии относятся к непатогенному для человека виду *B. canis canis*, описанному у клещей этого вида на территориях Омской и Новосибирской областей [7].

Проведено изучение геновидового спектра боррелиозов у больных ИКБ на отдельных территориях юга Западной Сибири. Из числа проб, положительных в ПЦР, *B. garinii* идентифицированы в $29,4 \pm 7,8$ % образцов, *B. afzelii* — $20,6 \pm 6,9$ %, оба гено типа одновременно — в $23,5 \pm 7,3$ % случаев и не идентифицировано до вида — $26,5 \pm 7,5$ %. Следовательно, у больных ИКБ в Западной Сибири установлено распространение двух геновидов боррелий и их микст-форм.

Для более полной лабораторной верификации диагнозов ИКБ у больных клещевыми инфекциями необходимо применение комплекса молекулярно-биологических и серологических методов. Для уточнения геновидового спектра боррелий, вызывающих заболевания у населения, и установления новых геновариантов, необходимо проведение секвенирования положительных проб ДНК у лиц с диагнозом клещевой боррелиоз.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности многоцелевого скрининга на клещевые патогены больных в условиях сочетанных очагов. Становится очевидной необходимость дифференциальной диагностики распространенных клещевых инфекций, что является важной научной и практической проблемой, требующей внимания специалистов здравоохра-

нения и госсанэпидслужбы. Клещевые природно-очаговые инфекции являются классическим примером новых и возвращающихся инфекций, требующих всестороннего изучения с использованием комплекса эпидемиологических, клинических, экологических и лабораторных подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выявление эрлихий в клещах *Ixodes persulcatus* на Урале и в Азиатской части России / С.Н. Шпынов, Н.В. Рудаков, Р.-Е. Fournier, D. Raoult // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — Т. 2, № 4. — С. 139–141.

2. Коренберг Э.И. Резервуарные хозяева и переносчики боррелий — возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов России / Э.И. Коренберг, Н.Б. Горелова, Д. Постик // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1997. — № 6. — С. 36–38.

3. Рудакова С.А. Результаты изучения природных очагов клещевого боррелиоза в районах юга

Западной Сибири / С.А. Рудакова, А.А. Матущенко // Природно-очаговые болезни человека. — Омск, 1996. — С. 169–173.

4. Alekseev A. Evidence of *Babesia microti* infection in multi-infected *Ixodes persulcatus* ticks in Russia / A. Alekseev, A. Semenov, H. Dubinina // Experimental and Applied Acarology 29. — 2003. — P. 345–353.

5. Ecology and epidemiology of spotted fever group rickettsiae and new data from their study in Russia and Kazakhstan / N.V. Rudakov, S.N. Shpynov, I.E. Samoilenko, M.A. Tankibaev // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 990. — P. 12–24.

6. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks / D. Raoult, A. Lacos, F. Fenollar et al. // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — P. 1331–1336.

7. Tickborne Pathogen Detection, Western Siberia, Russia / V. Rar, N. Fomenko, A. Dobrotvorskyy et al. // Emerging Infectious Diseases, November 2005. — Vol. 11, № 11. — P. 1708–1715.