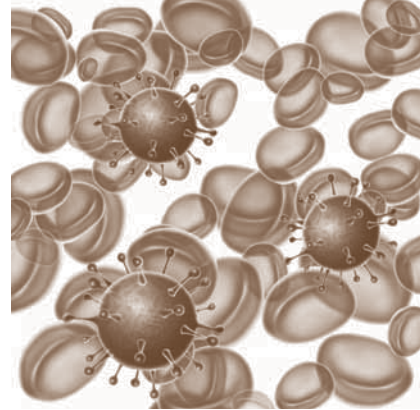


Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки



Рудаков Н.В.,
Самойленко И.Е.

ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора

В работе представлен анализ современного состояния изучения риккетсий и риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки. Достигнутый прогресс в изучении риккетсий связан с совершенствованием методов их выявления и изоляции – использованием живых биотехнологических систем (культивированием в экспериментальных линиях клещей, чувствительных линиях эукариотических клеток) в сочетании с методами генотипирования и классическими риккетсиологическими методами. Разработка и использование новых методологических подходов к изучению риккетсий и других клещевых α -протеобактерий привели к существенному пересмотру представлений о генетическом разнообразии, гетерогенности антигенных и биологических свойств, экологии и вкладе в инфекционную патологию различных представителей этой группы микроорганизмов в России и в мире.

Ключевые слова:

риккетсии и риккетсиозы, α -протеобактерии, клещевой риккетсиоз, природные очаги, клещевая пятнистая лихорадка

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 43–48.

Статья поступила в редакцию: 28.09.2016. Принята в печать: 16.01.2017.

Rickettsiae and rickettsioses of spotted fever group

Rudakov N.V., Samoylenko I.E.

Omsk Research Institute of Natural Foci Infections

The paper presents an analysis of current status of the doctrine about rickettsiae and rickettsioses of spotted fever group. Progress in the study of Rickettsia is associated with improved methods for their detection and isolation – using live biotechnological systems (cultivation in the experimental lines of ticks and sensitive lines of eukaryotic cells) in combination with methods of genotyping and classical rickettsiological methods. The development and use of new methodological approaches to the study of tick-borne rickettsiae and other alpha-proteobacteria led to an important revision of ideas about genetic diversity, heterogeneity of antigenic and biological characteristics, ecology and contribution to the infectious pathology of various representatives of the spotted fever group of *Rickettsia* in Russia and around the world.

Keywords:

rickettsiae and rickettsioses, α -Proteobacteria, tick-borne rickettsiosis, natural foci, spotted fever group

Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2017; (2): 43–8.

Received: 28.09.2016. Accepted: 16.01.2017.

Термин «риккетсии», введенный Н. da Rocha-Lima (1916) [1], объединяет обширную группу α -протеобактерий, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими (клещи, вши, блохи) и обладающих рядом общих свойств:

а) являются облигатными внутриклеточными паразитами, не способными к росту на питательных средах; требуют специализированных методов изучения (риккетсиологических);

б) имеют ряд особенностей в строении, размножении, биохимических, генетических и иммунобиологических характеристиках;

в) вызываемые ими заболевания (риккетсиозы) характеризуются своеобразием клинической картины и эпидемиологии.

Традиционно внутриклеточные бактерии беспозвоночных переносчиков и их теплокровных хозяев являются объектом изучения риккетсиологии. В последние годы изменились представления о таксономии, значении риккетсий в инфекционной патологии, их роли как вероятных предшественников митохондрий. Указанные свойства риккетсий определяют фундаментальное значение риккетсиологии как науки, объект которой существенно отличается от объектов других микробиологических наук – вирусологии, классической бактериологии, протозоологии, микологии.

Порядок *Rickettsiales* объединяет α_1 -протеобактерии семейств *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*) и *Anaplasmataceae* (рода *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*) [2]. В составе рода *Rickettsia* выделяли 2 группы: клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ). Stothard и Fuerst [3] на основе анализа нуклеотидных последовательностей гена *16S rRNA* предложили выделить предковую, или *ancestral*, группу, предшествующую разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ. Некоторые исследователи [4, 5] на основе анализа полноразмерных геномов выделяют из группы КПЛ 4-ю группу – промежуточную или переходную (*transition group*), включающую *R. akari*, *R. felis* и *R. australis*.

В соответствии с разработанными критериями генетической идентификации [6] род *Rickettsia* включает 29 видов (<http://www.bacterio.net/rickettsia.html>), в том числе 2 вида, которые не относятся к этому роду и должны быть исключены из этого списка (*Neorickettsia sennetsu*, *Orientia tsutsugamushi*). *R. monacensis* была описана как вид в 2002 г. [7], но отсутствует в указанном перечне. Следовательно, к роду *Rickettsia* можно отнести 28 официально признанных видов риккетсий. Кроме того, в 2014 г. описана *Rickettsia lusitaniae* sp. nov., не вошедшая в этот список. К настоящему времени к риккетсиям группы СТ отнесены 2 вида риккетсий: *Rickettsia prowazekii* и *R. typhi*, к группе предшественников – *R. canadensis* и *R. bellii*, остальные 24 вида – к группе КПЛ.

Генетические исследования позволили выделить 6 подгрупп: *R. rickettsii*, *R. massiliae*, *R. akari*, *R. helvetica* (эти 4 подгруппы соответствуют группе КПЛ), *R. prowazekii* (соответствует группе СТ) и *R. canadensis* (предковая, или *ancestral*, группа, предшествующая разделению риккетсий на группы КПЛ и СТ (см. рисунок).

Количество риккетсий группы КПЛ, имеющих статус вида, постоянно увеличивается. К ним относятся классические патогены (9 видов): *R. akari*, *R. australis*, *R. conorii*, *R. felis*, *R. heilongjiangensis*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. rickettsii*, *R. sibirica*; новые патогены (9 видов): *R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. helvetica*, *R. massiliae*, *R. monacensis*, *R. parkeri*, *R. raoultii*, *R. slovacica*, *R. tamurae*; риккетсии с недоказанной патогенностью (6 видов): *R. asiatica*, *R. buchneri*, *R. hoogstraalii*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali*.

Кроме того, описано (<http://www.bacterio.net/-candidatus.html>) некоторое количество кандидатов в новые виды (*Candidatus R. amblyommii*, *Ca. R. andeanae* и др.).

Следовательно, к настоящему времени известно 18 видов патогенных риккетсий группы КПЛ, 6 видов с недоказанной патогенностью и, как минимум, 12 кандидатов в новые виды.

Широкое использование в последние годы современных методов изоляции и идентификации риккетсий привело к существенному пересмотру представлений о распространении и эпидемиологическом проявлении очагов клещевых риккетсиозов (КР) или пятнистой лихорадки, как они обозначены в МКБ-10 (A77).

R. rickettsii – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) имеет распространение в Америке, *R. conorii* – возбудитель средиземноморской лихорадки (подвиды риккетсий комплекса *R. conorii* и вызываемые ими отдельные нозологические формы риккетсиозов: *R. conorii* subsp. *conorii* – возбудитель марсельской лихорадки, *R. conorii* subsp. *israelensis* – возбудитель израильской пятнистой лихорадки, *R. conorii* subsp. *caspiensis* – возбудитель астраханской пятнистой лихорадки, *R. conorii* subsp. *indica* – возбудитель индийского клещевого тифа), *R. sibirica* – возбудитель клещевого риккетсиоза (сибирского клещевого тифа) в азиатской части России, в Казахстане, Монголии и Китае, *R. africae* – возбудитель африканской клещевой лихорадки, *R. slovacica* и *R. raoultii* – агенты синдрома TIBOLA (DEBONEL) в Европе, *R. honei* – возбудитель лихорадки острова Флиндерс (выявлен также в Азии и Америке), *R. japonica* – возбудитель японской пятнистой лихорадки, *R. australis* – возбудитель северо-австралийского (квинслендского) клещевого риккетсиоза, *R. akari* – возбудитель осповидного или везикулярного риккетсиоза. Кроме того, регистрируются риккетсиозы, вызываемые *R. felis* (связана с кошачьими блохами, распространена в различных регионах мира), *R. aeschlimannii* (выявлена преимущественно в клещах рода *Hyalomma* в Африке и южных регионах Евразии), *R. helvetica* (в Швейцарии и некоторых других европейских странах в зоне распространения клещей *Ixodes ricinus*, близкие генотипы выявлены в Японии и России), *R. heilongjiangensis* (Китай, Россия).

Если раньше считалось, что в России имеется 1 риккетсиальный клещевой патоген – *Rickettsia sibirica*, вызывающий сибирский клещевой тиф (СКТ), к настоящему времени в России и Казахстане выявлено еще 6 видов патогенных для человека риккетсий, экологически связанных с иксодовыми клещами. СКТ регистрируют не только в Сибири и на Дальнем Востоке, но и за пределами РФ – в Казахстане, Монголии, Китае. На территории России и Казахстана выявляют также заболевания астраханской пятнистой лихорадкой, возбудитель – *R. conorii* subsp. *caspiensis*. К новым риккетсиям, вызывающим КР, относятся также *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. aeschlimannii*, *R. slovacica* и *R. raoultii* [8–10].

Экологической микронишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (группа КПЛ) – и ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолью. Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом филогенетически далеко отстоящих друг от друга хозяев – кровосо-

сущих членистоногих (клещей, вшей, блох) и их теплокровных прокормителей – грызунов, насекомых, сумчатых, копытных, птиц [11].

Риккетсии группы КПЛ – клещевые микроорганизмы с эффективной трансвариальной и трансфазовой передачей. Основными хозяевами риккетсий этой группы являются клещи родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Amblyomma*. Наибольшее значение в циркуляции патогенных и непатогенных для человека риккетсий принадлежит клещам родов *Dermacentor* (*R. sibirica*, *R. slovaca*, *R. rickettsii*, *R. japonica*, *R. peacockii*, *R. montanensis*, *R. bellii*, *R. raoultii*) и *Rhipicephalis* (риккетсии генокомплекса *R. conorii*, *R. massiliae*, *R. rhipicephali*), которые относятся к одному подсемейству *Rhipicephalinae*.

Заражение людей риккетсиями группы КПЛ обусловлено присасыванием клещей-переносчиков определенных видов. Для эпидемиологии большинства риккетсиозов определяющее значение имеют экологические особенности возбудителя и его связи с переносчиком.

Риккетсиозы группы КПЛ – классические природно-очаговые, передаваемые клещами, облигатно-трансмиссивные инфекции. Связь заболеваний с присасыванием иксодовых клещей определяет 2 основные эпидемиологические особенности этих инфекций: обязательный предшествующий контакт заболевших с природными очагами (определенными местностями, ландшафтами, специфическими переносчиками) и их сезонность, соответствующую периоду активности клещей, чаще взрослых (имаго). Заражение происходит вследствие присасывания или раздавливания клещей (втирание содержимого в ранки, реже – аэрогенно). Большинство возбудителей риккетсиозов группы КПЛ передаются различными видами иксодовых клещей, *R. akari* – гамазовыми клещами *Allodermomyssus sanguineus* – гнездово-норовыми паразитами мышей и крыс.

С учетом накопленных к настоящему времени знаний о риккетсиях выделены следующие этапы патогенеза клещевых риккетсиозов.

1. После присасывания клеща риккетсии со слюной попадают в сосочковый и дермальный слои кожи человека. Во входных воротах происходит их контакт с клетками сосудистого эндотелия. Риккетсии, имеющие рецепторы к клеткам эндотелия (адгезин – риккетсиальный поверхностный белок Omp A), интернализуются (попадают внутрь фагосом клетки с последующим выходом в ее цитоплазму, где и размножаются). Размножение риккетсий во входных воротах сопровождается формированием первичного аффекта. Данная фаза *первичной адаптации* во входных воротах характерна для большинства риккетсий группы КПЛ. В результате взаимодействия с иммунной системой хозяина риккетсии могут быть уничтожены, и дальнейшего распространения инфекционного агента не произойдет. Такое состояние квалифицируется как реакция на присасывание клеща.

2. Из первичного очага риккетсии распространяются лимфогенно, в ряде случаев обуславливая формирование *лимфангита*. Клинически выделяют ассоциированный с лимфангитом риккетсиоз (*lymphangitis-associated rickettsiosis* – LAR), поскольку в клинической картине этого заболевания, которое связывают преимущественно

с *Rickettsia sibirica* subsp. *mongolotimoniae*, преобладает лимфангит [12]. Лимфангит как одно из проявлений наблюдается и при других риккетсиозах.

3. Далее риккетсии лимфогенно попадают в регионарные лимфатические узлы, где обуславливают формирование *лимфаденита*. В литературе описаны синдромы TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy – лимфаденопатия после присасывания клеща) [13], DEBONEL (*Dermacentor-borne necrotic erythema and lymphadenopathy* – обусловленные *Dermacentor* некротическая эритема и лимфаденопатия) [14], SENLAT (scalp eschar and neck lymphadenopathy – первичный аффект волосистой части головы и шейная лимфаденопатия) [15]. Эти синдромы связывают с *R. slovaca*, в меньшей степени – с *R. raoultii*, т.е. с видами, ранее считавшимися непатогенными. Клиническую картину TIBOLA/DEBONEL/SENLAT они вызывают преимущественно у детей и пожилых людей, у людей с иммунодефицитами.

4. Преодолев кожный и лимфатический барьеры, патогенные риккетсии попадают в кровь, вызывают риккетсемию, проявляющуюся развитием общетоксического синдрома (стадия *первичной диссеминации*).

A. R. rickettsii подгруппа

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

B. R. massiliae подгруппа

11. *R. massiliae*
12. *R. rhipicephali*
13. *R. montanensis*
14. *R. raoultii*
15. *R. aeschlimannii*

C. R. helvetica подгруппа

16. *R. helvetica*
17. *R. asiatica*
18. *R. tamurae*
19. *R. monacensis*
20. *R. buchneri*

D. R. akari подгруппа

21. *R. akari*
22. *R. australis*
23. *R. felis*
24. *R. hoogstraalii*

E. R. canadensis подгруппа

25. *R. canadensis*
26. *R. bellii*

F. R. prowazekii подгруппа

27. *R. prowazekii*
28. *R. typhi*

Группа клещевой пятнистой лихорадки

Предковая группа

Группа сыпного тифа

Основные виды и группы рода *Rickettsia*

5. Освобождение эндотоксина при разрушении риккетсий ведет к развитию ряда клинических проявлений инфекционного процесса: лихорадки, интоксикации, образованию элементов сыпи.

6. По мере прогрессирования инфекционного процесса риккетсии проникают через гематотканевые барьеры (в том числе риккетсии группы СТ – через гематоэнцефалический барьер) и вызывают поражение органов и систем. Наблюдается диффузное поражение эндотелия с образованием специфических гранул в артериолах, капиллярах, прекапиллярах и венах.

7. Развитие реактивно-аллергических реакций и иммунологическая перестройка организма. В элиминации риккетсий и формировании постинфекционного иммунитета существенное значение имеют лимфоциты, макрофаги и другие клетки иммунной системы, обеспечивающие преимущественное формирование гиперчувствительности замедленного типа.

Необходимо отметить, что именно клетки эндотелия сосудистого русла являются основными клетками-мишенями для риккетсий. Это определяет выраженную схожесть клинических проявлений при различных риккетсиозах. По образному выражению К.М. Лобана и соавт. (2002), «...площадь, занимаемая выстилающими сосуды человека и животных эндотелиоцитами, можно представить как “идеальный” монослой клеточной культуры в автономном режиме саморегуляции и питания...» [16, с. 46].

Отличия в патогенезе и патоморфологии КР касаются преимущественного поражения периферических сосудов (кожи), при СТ – сосудов головного мозга. Риккетсии, не имеющие адгезина к рецепторам клеток эндотелия микроциркуляторного русла (преимущественно риккетсии группы СТ), захватываются фагоцитами, разносятся по организму лимфогематогенным путем и взаимодействуют с рецепторами клеток эндотелия сосудов мозга, обуславливая их преимущественное поражение. В качестве адгезина у них выступает поверхностный белок Omp B.

По степени патогенности выделяют классические патогены, новые патогены (они близки к условно-патогенным микроорганизмам) и риккетсии с недоказанной к настоящему времени патогенностью для человека [8, 9]. Следовательно, спектр и тяжесть клинических проявлений риккетсиозов (от субклинических форм до летальных заболеваний) зависят как от вирулентности возбудителя, так и от состояния иммунной системы организма. Несомненно, существенное значение в защите от риккетсиозов имеют факторы клеточно-опосредованного иммунитета. Наибольшей летальностью из риккетсиозов группы КПЛ характеризуется ПЛСГ в Америке, которая, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), снизилась с 28% в 1944 г. до <1% в 2001 г. (www.cdc.gov/ticks/diseases/RMSF/stats).

Широкий спектр клинических проявлений риккетсиозов группы КПЛ объясняется реализацией этапов инфекционного процесса – от размножения во входных воротах (первичный аффект – реакция на присасывание клеща), лимфогенного распространения (лимфангит, лимфаденит, синдромы TIBOLA/DEBONAL/SENLAT) до генерализованных форм с классической клинической картиной риккетсиозов группы КПЛ.

Клинически риккетсиозы группы КПЛ обладают выраженной схожестью проявлений, а их видоспецифическая верификация применяемыми в практике лабораторными методами неэффективна [17]. Наиболее характерными для данных инфекций проявлениями являются первичный аффект на месте присасывания клеща, лимфангит, регионарный лимфаденит, лихорадка и розеолезно-папулезная сыпь [8, 9]. В то же время, как было показано ранее [18], в отличие от других риккетсиозов группы КПЛ (включая вызываемый *R. sibirica* subsp. *sibirica* СКТ), у больных с антителами к *R. sibirica* subsp. *BJ-90* отсутствовали такие проявления, как сыпь, лимфангит и лимфаденит, т.е. КР могут и не иметь классических клинических проявлений.

В соответствии с классическими подходами к изучению риккетсий предусмотрено их выделение на морских свинках и куриных эмбрионах, что не позволяет изучить весь спектр микроорганизмов порядка *Rickettsiales* (выявляются преимущественно патогенные риккетсии). Применение только молекулярно-генетических методов исследования, напротив, занижает выявление патогенных риккетсий. Оптимальным является сочетание классических риккетсиологических и дополнительных методов с использованием живых биотехнологических систем (культур клеток, экспериментальных линий переносчиков) с современными молекулярно-биологическими методами идентификации риккетсий.

Разработаны новые диагностические подходы, основанные на применении ИФА- и ПЦР-технологий. Использование ИФА на основе коммерческого диагностикума риккетсиозного Сибирика сухого для РСК позволяет почти вдвое по сравнению с РСК повысить эффективность верификации диагноза «клещевой риккетсиоз» за счет повышения чувствительности предложенного теста. Применение одной схемы постановки ИФА с двумя различными конъюгатами позволяет выявлять антитела классов М и G, в отличие от РСК, которая определяет только суммарные антитела без дифференцирования по классам иммуноглобулинов [19].

Разработанная методика ПЦР-рестрикционного анализа может быть использована для дифференциации основных видов риккетсий, выявляемых в природных очагах. Применение рестрикционного анализа с использованием эндонуклеаз (*RsaI* и *PstI*) позволило четко дифференцировать 2 группы риккетсий: *R. sibirica* и *R. sibirica* subsp. *BJ-90* (патогенных для человека) от геновариантов *R. raoultii* на эндемичных по КР территориях [17].

На основе использования указанных методов был разработан алгоритм детекции и идентификации риккетсий группы КПЛ в клиническом и полевом материале, что способствует более ранней и эффективной верификации диагнозов и более раннему и целенаправленному лечению больных с инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами.

Заключение

В результате проведенных исследований получены новые научные данные, свидетельствующие о широком распространении в России и мире новых видов арбориккетсий (риккетсий, экологически связанных с иксодовыми кле-

щами). Анализ распространения риккетсий группы КПЛ показал их тесные экологические связи с определенными видами переносчиков.

Результаты современных молекулярно-биологических исследований переносчиков, а также выделенных в очагах КР штаммов риккетсий убедительно подтверждают положение о циркуляции на одних и тех же территориях одновременно нескольких видов патогенных риккетсий, что может

обуславливать заболеваемость различными сходными по клинико-патогенетическим характеристикам «клещевыми риккетсиозами». Полученные результаты обосновывают необходимость организации дифференциальной лабораторной диагностики риккетсиозов, передаваемых иксодовыми клещами, в условиях сочетанных природных очагов, что будет способствовать оптимизации этиотропной терапии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рудаков Николай Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора
E-mail: rickettsia@mail.ru

Самойленко Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора
E-mail: samoilenko.irinasamoilenko@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. da Rocha-Lima H. Zur Aetiologie des Fleckfiebers // Zbl. Allg. Path. Anat. 1916. Bd 27. S. 45–50.
2. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P., Dasch G.A. et al. Reorganization of genera in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and «HGE agent» as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2001. Vol. 51. P. 2145–2165.
3. Stothard D.R., Fuerst P.A. Evolutionary analysis of spotted fever and typhus groups of Rickettsia using 16S rRNA gene sequences // Syst. Appl. Microbiol. 1998. Vol. 18. P. 52–61.
4. Fuxelius H.-H., Darby A., Min C.-K., Cho N.-H. et al. The genomic and metabolic diversity of Rickettsia // Res. Microbiol. 2007. Vol. 158. P. 745–753.
5. Gillespie J.J., Beier M.S., Sayeedur R.M., Ammerman N.C. et al. Plasmids and rickettsial evolution: In-sight from Rickettsia felis // PLoS One. 2007. Vol. 2, N 3. Article ID e266.
6. Fournier P.-E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J. et al. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New Rickettsia Isolates and Description of Rickettsia heilongjiangensis sp. nov. // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, N 12. P. 5456–5465.
7. Simser J.A., Palmer A.T., Fingerle V., Wilske B. et al. Rickettsia monacensis sp. nov., a spotted fever group rickettsia, from ticks (Ixodes ricinus) collected in European city park // Appl. Environ. Microbiol. 2002. Vol. 68, N 9. P. 4559–4566.
8. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Омск : Издательский центр «Омский научный вестник», 2011. 232 с.
9. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Ястребов В.К. и др. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омск: Издательский центр «Омский научный вестник», 2012. 288 с.
10. Тарасевич И.В. Астраханская пятнистая лихорадка. М. : Медицина, 2002. 176 с.
11. Тарасевич И.В., Боев Б.В., Висман Ч.Л., Рауль Д. и др. Эпидемиологические и экологические аспекты риккетсиозов // Проблемы инфектологии. М. : Медицина, 1991. С. 367–381.
12. Fournier P.E., Gouriet F., Brouqui P., Lucht F. et al. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: seven new cases and review of the literature // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 40, N 10. P. 1435–1444.
13. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) // Wien. Klin. Wochenschr. 2002. Vol. 114. P. 648–654.
14. Ibarra V., Oteo J.A., Portillo A., Santibanez S. et al. Rickettsia slovaca infection: DEBONEL/TIBOLA // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1078. P. 206–214.
15. Angelakis E., Pulcini C., Waton J., Imbert P. et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 50, N 4. P. 549–551.
16. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. М.; СПб. : Элби, 2002. 475 с.
17. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки // Клиническая диагностика. 2015. № 1. С. 50–52.
18. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Решетникова Т.А., Пеньевская Н.А. и др. Новые данные о патогенности Rickettsia sibirica subsp. VJ-90 // Эпидемиология и инфекц. бол. 2014. № 5. С. 10–13.
19. Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н. и др. Аprobация иммуноферментного анализа для серологической диагностики инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. 1 (50). С. 17–22.

REFERENCES

1. da Rocha-Lima H. Zur Aetiologie des Fleckfiebers. Zbl Allg Path Anat. 1916; 27: 45–50.
2. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P., Dasch G.A., et al. Reorganization of genera in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order

- Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia, and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and «HGE agent» as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001; 51: 2145–65.
3. Stothard D.R., Fuerst P.A. Evolutionary analysis of spotted fever and typhus groups of Rickettsia using 16S rRNA gene sequences. *Syst Appl Microbiol.* 1998; 18: 52–61.
 4. Fuxelius H.-H., Darby A., Min C.-K., Cho N.-H., et al. The genomic and metabolic diversity of Rickettsia. *Res Microbiol.* 2007; 158: 745–53.
 5. Gillespie J.J., Beier M.S., Sayeedur R.M., Ammerman N.C., et al. Plasmids and rickettsial evolution: In-sight from Rickettsia felis. *PLoS One.* 2007; 2 (3): e266.
 6. Fournier P.-E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., et al. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New Rickettsia Isolates and Description of Rickettsia heilongjiangensis sp. nov. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (12): 5456–65.
 7. Simser J.A., Palmer A.T., Fingerle V., Wilske B., et al. Rickettsia monacensis sp. nov., a spotted fever group rickettsia, from ticks (Ixodes ricinus) collected in European city park. *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68 (9): 4559–66.
 8. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samojlenko I.E., Obert A.S. Tick-borne typhus and Rickettsiae of spotted fever group in Russia. Omsk: Publishing center «Omsk Scientific Bulletin»; 2011: 232 p. (in Russian)
 9. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samojlenko I.E., Jastrebov V.K., et al. Rickettsiae and rickettsioses of spotted fever group in Siberia. Omsk: Publishing center «Omsk Scientific Bulletin», 2012: 288 p. (in Russian)
 10. Tarasevich I.V. Astrakhan spotted fever. Moscow: Meditsina, 2002: 176 p. (in Russian)
 11. Tarasevich I.V., Boev B.V., Wiseman C., Raoult D., et al. Epidemiological and ecological aspects of rickettsial diseases. In: *Problems of Infectology.* Moscow: Meditsina, 1991: 367–81. (in Russian)
 12. Fournier P.E., Gouriet F., Brouqui P., Lucht F., et al. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2005; 40 (10): 1435–44.
 13. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114: 648–54.
 14. Ibarra V., Oteo J.A., Portillo A., Santibanez S., et al. Rickettsia slovaca infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1078: 206–14.
 15. Angelakis E., Pulcini C., Waton J., Imbert P., et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (4): 549–51.
 16. Loban K.M., Lobzin J.V., Lukin E.P. Rickettsial diseases of man. Moscow; Saint Petersburg: Elbi, 2002: 475 p. (in Russian)
 17. Rudakov N.V., Samojlenko I.E., Reshetnikova T.A. Problems of laboratory diagnostics of rickettsioses of spotted fever group. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Services].* 2015; (1): 50–2. (in Russian)
 18. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Reshetnikova T.A., Penjevskaia N.A., et al. New data on the pathogenicity of Rickettsia sibirica subsp. BJ-90. *Epidemiologiia i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases].* 2014; (5): 10–3. (in Russian)
 19. Abramova N.V., Rudakov N.V., Penjevskaia N.A., Sedjich N.N., et al. Testing of linked immunosorbent assay for the serological diagnosis of infections caused by rickettsiae of spotted fever group. *Epidemiologiia i vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis].* 2010; 1 (50): 17–22. (in Russian)