

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Чеканова Т.А.¹, Неталиева С.Ж.², Шпынов С.Н.³, Бабаева М.А.², Костарной А.В.¹

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РИККЕТСИОЗОВ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ ВЫСОКОГО РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ *RICKETTSIA CONORII* SUBSP. *CASPIA*

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, 123098, Москва, Россия;

²ГБУЗ Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги», 414011, Астрахань, Россия;

³ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644080, Омск, Россия

Ретроспективно изучены 723 сыворотки крови 537 пациентов, госпитализированных в областную инфекционную больницу Астрахани в период высокой активности в регионе клещей рода *Rhipicephalus* (май-сентябрь 2015 г), на наличие IgG/IgM к антигенам риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ). IgG и/или IgM к *Rickettsia conorii* выявлены в 145 сыворотках крови 130 пациентов, при этом антитела к *R. sibirica* (группоспецифические) – в 143 сыворотках из вышеуказанных 145. Антитела к *R. conorii* выявлены в сыворотках крови 71,4% пациентов с предварительным диагнозом «астраханская пятнистая лихорадка» (АПЛ), 28,4% пациентов с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция», 19,1% с диагнозом «вирусная инфекция неясной этиологии» и 40% больных с симптомами аденовирусной инфекции (АВИ). Острый риккетсиоз, с высокой вероятностью – астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ), серологически обоснован для 71 пациента. Дана оценка срокам выявления IgM/IgG к *R. conorii* и их динамики в сыворотках крови серопозитивных к антигенам риккетсий группы КПЛ пациентов с различными предварительными диагнозами. У пациентов с симптомами АВИ антитела класса М к *R. conorii* выявляли на более позднем сроке, по сравнению с другими группами. На территории с высоким риском инфицирования *R. conorii* subsp. *caspia* следует дифференцировать выявляемые в сыворотках крови специфические антитела на диагностические и анамнестические. Требуется изучение причин серонегативности при отсутствии молекулярно-биологических маркеров приблизительно в трети случаев у пациентов с клиническими признаками, характерными для АПЛ, а также совершенствование препаратов и алгоритмов диагностики риккетсиозов группы КПЛ.

Ключевые слова: астраханская пятнистая лихорадка; риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки; *Rickettsia conorii*; иммуноферментный анализ; IgG и IgM.

Для цитирования: Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Шпынов С.Н., Бабаева М.А., Костарной А.В. Ретроспективная серологическая диагностика риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки на территории высокого риска *Rickettsia conorii* subsp. *caspia*. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (6): 354-359

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-354-359>

Чеканова Т.А.¹, Неталиева С.Ж.², Шпынов С.Н.³, Бабаева М.А.², Костарной А.В.¹

RETROSPECTIVE SEROLOGICAL DIAGNOSTICS OF SPOTTED FEVER GROUP RICKETTSIOSES IN HIGH RISK AREAS OF *RICKETTSIA CONORII* SUBSP. *CASPIA* INFECTION

¹N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 123098, Moscow, Russia;

²A.M. Nichogi Regional Infectious Clinical Hospital, 414011, Astrakhan, Russia;

³Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, 644080, Omsk, Russia

723 blood sera from 537 patients of Regional Infectious Clinical Hospital, Astrakhan were obtained during high activity period of *Rhipicephalus* ticks (May-September 2015) and retrospectively studied for IgG/IgM to antigen of spotted fever group (SFG) *Rickettsia*. IgG and/or IgM to *Rickettsia conorii* were detected in 145 sera from 130 patients, and antibodies to *R. sibirica* (group-specific) were detected in 143 sera from 145. Antibodies to *R. conorii* were detected for 71,4% patients with Astrakhan spotted fever (ASF), for 28,4% patients with acute respiratory viral infection, for 19,1% patients with infection of unspecified etiology and for 40% patients having symptoms of an adenovirus infection. Acute rickettsiosis, provably ASF, is serologically validated for 71 patients. Dynamic of IgM/IgG to *R. conorii* in sera of patients having different preliminary diagnoses is discussed. IgM to *R. conorii* in sera of patients having adenovirus infection symptoms were detected at a later time as compared with others. For regions of high risk of *R. conorii* subsp. *caspia* infection the differentiation of diagnostic and anamnestic specific antibodies is very important. The absence of serological and molecular biological markers in third of patients with ASF symptoms is necessary to study. Preparations and algorithms for diagnosis of SFG rickettsioses are needed to improve.

Key words: Astrakhan spotted fever; spotted fever group rickettsioses; *Rickettsia conorii*; ELISA; IgG and IgM.

For citation: Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Шпынов С.Н., Бабаева М.А., Костарной А.В. Retrospective serological diagnostics of spotted fever group rickettsioses in high risk areas of *Rickettsia conorii* subsp. *caspia*. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (6): 354-359 (in Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-354-359>

For correspondence: Чеканова Т.А., PhD in Biology, Senior Researcher; e-mail: tchekanova74@mail.ru

Information about authors:

Chekanova T.A. <http://orcid.org/0000-0003-2532-0054>

Shpynov S.N. <https://orcid.org/0000-0002-4550-3459>

Kostarnoy A.V. <https://orcid.org/0000-0002-9080-6221>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 05.05.2019

Accepted 07.05.2019

Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ) – острая зоонозная инфекция, возбудителем которой является *Rickettsia conorii*, подвид *caspia* из группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ). АПЛ регистрировалась в Астраханской области с 70-х годов XX века как «вирусная экзантема неясной этиологии» с клиническими проявлениями, характерными для средиземноморской (марсельской) пятнистой лихорадки, спустя 20 лет доказана её риккетсиальная этиология. Штаммы *R. conorii* subsp. *caspia* выделены из крови больных, гемолимфы клещей *Rhipicephalus pumilio*, снятых с собак, кошек, ежей. Помимо трансмиссивного механизма передачи возбудителя возможен контактный, аэрогенный пути инфицирования посредством попадания гемолимфы раздавленного клеща/нимфы на конъюнктиву глаза, слизистую оболочку носа, при вдыхании инфицированного материала. АПЛ с острым началом, высокой температурой и макулопапулезной (розеолёзно-пятнистой), реже с геморрагическими проявлениями сыпью регистрируется, как правило, в весенне-осенний период, приходящийся на сроки активного паразитирования половозрелых клещей рода *Rhipicephalus* и их нимф [1-4]. Согласно данным Роспотребнадзора заболеваемость АПЛ, регистрация которой как отдельной нозологической формы риккетсиоза ведется с 2013 года, не имеет тенденции к снижению.

Ведущая роль в диагностике АПЛ принадлежит клинко-эпидемиологическим данным. Для её верификации от ряда других инфекций со сходными клиническими симптомами необходимо лабораторное подтверждение.

Цель работы – ретроспективное исследование наличия специфических IgG и IgM к антигенам риккетсий группы КПЛ в сыворотках крови пациентов, проживающих в регионе с высоким уровнем риска инфицирования *R. conorii* subsp. *caspia* и госпитализированных с различными направительными (первичными) диагнозами в инфекционную больницу в сезон активности клещей рода *Rhipicephalus*.

Материал и методы. В мае-сентябре 2015 г. получены 723 сыворотки крови от 537 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», из которых 145 несовершеннолетних (средний возраст 7,3±5,0) и 392 взрослых (средний возраст 43,3±16,5). Лихорадка являлась ведущим клиническим симптомом у большинства пациентов. По совокупности клинко-эпидемиологических данных предварительный диагноз «АПЛ» поставлен 28 пациентам (5,2%). 67 пациентов (12,5%) имели клиническую картину, характерную для острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). У 52 госпитализированных лиц (9,7%) отмечен симптомокомплекс, характерный для аденовирусной инфекции (АВИ). Прочие направительные диагнозы (острая

кишечная инфекция, вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, серозный менингит, кокциеллез) составили 5,2% случаев (28 пациентов). 362 пациентам (67,4%) предварительный диагноз сформулирован как «вирусная инфекция неутонченной этиологии» (ВИНЭ).

От 363 больных на 6,7±3,4 день с начала регистрации клинических симптомов получены сыворотки крови и от 174 пациентов парные сыворотки: первый образец получен на 6,5±2,8 день болезни, приходящийся, как правило, на начало госпитализации; второй - на 10,5±3,5 день; у 10 пациентов на 12,8±3,5 день с начала проявления клинических симптомов дополнительно проведён третий забор крови с целью получения сыворотки. Такие временные интервалы забора крови для получения парных сывороток обусловлены необходимостью исключения ряда острых заболеваний арбовирусной/флавивирусной этиологии. Сыворотки крови хранились при -18-20°C. В дальнейшем они исследованы на наличие антител IgM и IgG к антигенам риккетсий группы КПЛ с применением разработанных в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» экспериментальных иммуноферментных тест-систем на основе инактивированных цельнорастворимых/растворимых антигенов *R. conorii* и *R. sibirica* subsp. *sibirica* (штамм «Нецветаев»), накопление которых проводилось в овокультурах (желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов).

На первом этапе проводили скрининг в ИФА сывороток крови в начальном разведении 1: 40 с целью исследования на наличие IgG и 1: 20 для выявления IgM к *R. conorii* с определением конечных титров в позитивных образцах. Поскольку риккетсиальные антигены, полученные из овокультур, содержат примеси последних, а в исследуемых образцах встречаются перекрестно-реагирующие с антигенами тканей куриных эмбрионов антитела (аллергия, повышенный уровень антител при ряде заболеваний), для повышения специфичности экспериментальных тест-систем разработан раствор для разведения образцов (РРО), позволяющий сократить количество ложноположительных реакций. Образцы, показавшие положительный результат с *R. conorii*, дополнительно исследованы в ИФА на наличие антител к контрольному антигену, представляющему собой гомогенизат стенок желточного мешка незараженных риккетсиями развивающихся куриных эмбрионов. При регистрации положительной иммунореактивности исследуемого образца с контрольным антигеном при использовании вышеупомянутого РРО, результаты ИФА на наличие антител к *R. conorii* не учитывались. Серопозитивные к *R. conorii* образцы исследованы на наличие IgG и IgM к *R. sibirica* с оценкой их конечных титров.

В 2015 г. в клинко-диагностической лаборатории инфекционной больницы избирательно проводились молекулярно-биологические исследования на наличие

ДНК *R. conorii* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лейкоцитарном осадке крови пациентов с подозрением на АПЛ с помощью экспериментального набора реагентов «АмплиСенс®Rickettsia conorii-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, набор зарегистрирован в 2018 г.). Молекулярно-биологические исследования носили научно-исследовательский характер.

Статистическую обработку данных проводили в Microsoft Excel 2003.

Результаты. Серодиагностика риккетсиозов группы КПЛ с использованием растворимых/цельнорастворимых антигенов является группоспецифической. При этом антиген *R. sibirica*, как более доступный в РФ препарат, нередко используется не только для лабораторной верификации сибирского клещевого тифа Северной Азии (клещевого риккетсиоза), но и других риккетсиозов группы КПЛ (например, марсельской лихорадки) [5]. Принимая это во внимание, проведён первичный скрининг сывороток в ИФА на наличие IgG/IgM к *R. conorii* с последующей оценкой в выявленных положительных образцах антител к *R. sibirica*. IgG и/или IgM к *R. conorii* выявлены в 145 сыворотках крови, принадлежавшим 130 пациентам. В числе 130 серопозитивных к *R. conorii* пациентов 47 несовершеннолетних, из них в возрасте 2-9 лет – 32. Антитела к *R. sibirica*, являющимися по сути группоспецифическими, обнаружены в 143 сыворотках из 145 упомянутых выше, при этом с превышением титра антител к *R. conorii* (включая двукратное) в 109 образцах от 96 лиц, одинаковым титром в 23 образцах, с более высоким титром антител к *R. sibirica* в 11 случаях. Показатель «иммунной прослойки» к *R. conorii* среди пациентов, включённых в данное исследование, может быть скорректирован, но ввиду отсутствия чёткой серологической дифференцировки внутри группы КПЛ это требует осторожности. Далее изложены только данные изучения в сыворотках крови антител к *R. conorii*.

Антитела IgM к *R. conorii* выявляли с 1 дня, приходящегося, как правило, на день госпитализации, до 22 дня наблюдения (в среднем, на $8,4 \pm 4,7$ день), IgG – с 1 по 30 день наблюдения (в среднем, на $8,1 \pm 4,1$ день).

Исследование парных сывороток крови от 174 пациентов позволило у 34 выявить антитела к *R. conorii*, причём у 10 лиц в образцах, полученных, в среднем, с недельным интервалом, определены IgG (титры 1:40-1:320) без изменения динамики, что может свидетельствовать о перенесённом ранее риккетсиозе. Сероconversion в парных сыворотках крови к *R. conorii* отмечена в 24 случаях из 174. У 13 пациентов после серонегативного результата тестирования в ИФА первой сыворотки во второй обнаружены антитела к *R. conorii*: в 6 случаях – IgM в титрах 1:40-1:80 на $8,8 \pm 2,1$ день с начала регистрации клинических симптомов; у 6 больных – IgG в начальных титрах 1:40 на $9,8 \pm 2,8$ день заболевания; у одного пациента на 14 день болезни одновременно детектированы антитела обоих классов (IgM – 1:40, IgG – 1:80). Первые негативные в ИФА сыворотки крови получены, в среднем, на $5,8 \pm 2,1$ день.

Опишем серологическую картину 11 пациентов, у которых отмечена динамика титров антител. У двух пациентов на 5-6 день с начала регистрации симптомов заболевания выявлены IgM к *R. conorii* в титрах 1:160, спустя 7-9 дней наряду с IgM (титры 1:40 и 1:80) детектировали IgG (титры 1:80 и 1:40, соответственно). У

трёх пациентов в первой сыворотке выявлены антитела обоих классов к *R. conorii* ($6,7 \pm 2,5$ день), во второй сыворотке крови ($11,0 \pm 3,9$ день) – только IgG, причём с увеличением титра в 4 раза. В парных сыворотках 6 пациентов выявлены только IgG к *R. conorii* с 4-кратной сероконверсией со средним временным интервалом $9,5 \pm 1,3$ день после первого забора крови.

Наибольший интерес представлял анализ ретроспективного изучения серопозитивности к *R. conorii* в группе 28 пациентов с предварительным диагнозом «АПЛ». В сыворотках крови 20 пациентов из 28 выявлены IgG и/или IgM к *R. conorii*. ДНК *R. conorii* в лейкоцитарном осадке крови пациентов обнаружена в 4 клинических образцах из 15 исследуемых (табл. 1).

В исследовании доступны парные сыворотки крови только двух пациентов, при этом изменение динамики антителообразования отмечено в обоих случаях, что свидетельствовало в пользу острого/текущего риккетсиоза. У одного пациента на 9 день заболевания выявлены специфические антитела IgG и IgM в титрах 1:80 (при одновременном обнаружении в лейкоцитарном осадке крови ДНК возбудителя), спустя 7 дней определены только IgG к *R. conorii* в титре 1:320, результат ПЦР – отрицательный. Пациенту с предварительным диагнозом «ВИНЭ» (на 5 день болезни в экспериментальной тест-системе выявлены IgM к *R. conorii*, титр 1:40) на 15 день, на основании клиничко-эпидемиологических данных, диагноз изменён на «АПЛ» (ретроспективный анализ в ИФА - определены IgM и IgG к *R. conorii*, ПЦР-исследование не проводилось).

В сыворотках крови 8 пациентов из 28 с предварительным диагнозом «АПЛ» не обнаружены IgM и IgG к *R. conorii*, при этом результат ПЦР отрицательный. Сыворотки крови получены, в среднем, на $4,5 \pm 1,3$ день заболевания, ПЦР-исследование проведено в эти же сроки.

Представлял интерес оценки средних сроков выявления IgM, IgG и суммарных антител к *R. conorii* в сыворотках крови серопозитивных к антигенам риккетсий группы КПЛ пациентов, госпитализированных в инфекционную больницу с различными первичными диагнозами (табл. 2).

Обсуждение. Серологическая диагностика риккетсиозов группы КПЛ в РФ, включая АПЛ, сопряжена с рядом трудностей по причине дефицита зарегистрированных в Росздравнадзоре диагностических препаратов соответствующего назначения. Для практического применения рекомендованы «Диагностикум риккетсиозный Сибирика для РСК» (ФГУП «НПО «Микроген») и иммуноферментные тест-системы для определения IgG/IgM к *R. conorii* производства Vircell, Испания. Нужно учитывать группоспецифический характер серологической диагностики риккетсиозов группы КПЛ по причине использования для диагностических целей растворимого (группоспецифического) антигена, что дополнительно подтвердили полученные данные.

При первичном обращении пациентов к врачу АПЛ часто расценивается как острое респираторное заболевание, лихорадка неясного генеза. Несмотря на наличие характерного симптомокомплекса, верный направительный диагноз ставится лишь в половине случаев [6]. Необходимо лабораторное подтверждение диагноза, однако факт наличия специфических антител в сыворотке крови пациента, особенно IgG, не является достаточным основанием для установления риккетсиальной этиологии заболевания. Классическим подтверждением острого риккетсиоза считается 4-кратная сероконверсия спец-

Таблица 1

Изучение в ИФА и ПЦР клинических образцов, полученных от пациентов с предварительным диагнозом «АПЛ»

№ образца	Срок забора крови со дня регистрации клинических симптомов	Результат тестирования сыворотки крови на наличие антител к <i>R. conorii</i>	Результат ПЦР на наличие ДНК <i>R. conorii</i> в лейкоцитарном осадке крови
5276	2	IgM	положительный
5035	7	IgG	положительный
5266*	9	IgG+IgM	положительный
5514*	16	IgG	отрицательный
6327	15	IgG+IgM	н.и.
4950	11	IgG	отрицательный
5422	1	IgG+IgM	н.и.
6416	8	IgG	отрицательный
6582	6	IgG+IgM	отрицательный
6720	12	IgG+IgM	н.и.
4834	2	IgG	отрицательный
6412	4	IgM	отрицательный
6490	2	IgG	отрицательный
6414	8	IgG+IgM	отрицательный
5369	2	IgG	отрицательный
6718	12	IgG	отрицательный
5367	3	IgM	положительный
5508	2	IgM	н.и.
5422	1	IgG+IgM	н.и.
6608	12	IgG+IgM	н.и.
6218	7	IgM	отрицательный

Примечание.* - парные сыворотки крови от одного пациента, н.и. – образец не исследован.

Таблица 2

Спектр антител к *R. conorii* в группах пациентов с различными предварительными клиническими диагнозами

Предварительный клинический диагноз	Количество пациентов, содержащих антитела к <i>R. conorii</i> (сроки выявления антител, дни)		
	IgM	IgM+IgG	IgG
АПЛ (<i>n</i> =20)	4 (2,8±0,9)	7 (7,2±4,8)	8 (8,0±5,2)
ОРВИ (<i>n</i> =19)	5 (5,2±0,7)	5 (4,9±2,9)	9 (7,1±3,3)
АВИ (<i>n</i> =21)	8 (11,6±5,6)	7 (8,8±3,4)	6 (6,7±1,0)
ВИНЭ (<i>n</i> =69)	17 (7,9±2,9)	9 (6,8±1,8)	43 (7,8±4,3)
Инфекционный мононуклеоз (<i>n</i> =1)	-	1 (15)	-
Всего пациентов (<i>n</i> =130)	34	29	66

Примечание. *n* – количество пациентов.

ифических антител в парных сыворотках крови, взятых с оптимальным временным интервалом. В пользу острого риккетсиоза может свидетельствовать наличие в сыворотке крови ранних специфических IgM-антител.

Согласно полученным данным ретроспективного серологического анализа текущая риккетсиальная инфекция (вероятно, АПЛ) не исключена у 71 пациента (13,2% от числа госпитализированных в инфекционную больницу в период высокой активности клещей рода *Rhipicephalus*). В эту группу вошли:

– 20 пациентов с клиническими симптомами острого риккетсиоза – первичный диагноз «АПЛ», подтверждённый лабораторно,

– 24 пациента с отмеченной в парных сыворотках крови сероконверсией или изменением динамики титров специфических антител,

– 27 лиц, в сыворотке крови которых выявлены IgM или суммарные антитела к *R. conorii*.

Учитывая, что парные сыворотки получены, в среднем, с недельным интервалом, что может быть не всегда информативным для регистрации динамики титров специфических антител при риккетсиозах, вышеуказанные цифры не позволяют в полной мере отразить встречаемость случаев острого риккетсиоза (АПЛ) в структуре инфекционных больных эндемичного региона.

Отсутствие специфических антител у 8 пациентов

с клиническими признаками, характерными для АПЛ, может свидетельствовать о «серологическом окне», имеющем место в ранний период заболевания. В это время информативны молекулярно-биологические исследования, которые также не показали наличие ДНК возбудителя в лейкоцитарном осадке крови пациентов. Эффективность выявления ДНК риккетсий группы КПЛ значительно возрастает при использовании в качестве материала для исследования смывов с очагов первичных аффектов, возникающих на месте присасывания клеща [7, 8]. При АПЛ не всегда удается заметить первичный аффект, поскольку он выражен неярко, в ряде случаев и вовсе отсутствует, когда инфицирование произошло не в результате присасывания клеща, а при контактно-аэрогенном заражении. Ввиду отсутствия парных сыровок крови и других дополнительных сведений сделать окончательный вывод об этиологии заболевания упомянутых 8 пациентов, не представилось возможным. Наши данные согласуются с наблюдениями других авторов, отмечавшими феномен «серонегативности» приблизительно у трети пациентов с клиническими симптомами клещевого риккетсиоза, возбудителем которого является представитель группы КПЛ - *R. sibirica* [9].

Практически равнозначные сроки регистрации антител IgM и IgG, учтённые по всем серопозитивным образцам, могут иметь несколько объяснений. Во-первых, инкубационный период при АПЛ может варьировать и зависеть от возрастной категории, особенностей иммунного статуса пациента, инфицирующей дозы, пути инфицирования. Во-вторых, точный срок начала заболевания нередко сложно установить. Наибольший интерес представили результаты изучения сроков детекции специфических антител в группах серопозитивных к *R. conorii* пациентов с различными клиническими проявлениями или предварительными диагнозами (табл. 2).

У пациентов с первичным диагнозом «АПЛ», подтверждённым лабораторно, динамика антителообразования характерна для большинства первичных острых/текущих инфекционных заболеваний: вначале детектируется IgM, затем оба класса иммуноглобулинов, позже – IgG. В настоящем исследовании на 2,8±0,9 день в сыворотке крови таких пациентов определяли IgM к *R. conorii*, на 7,2±4,8 день – иммуноглобулины классов Ми G одновременно, на 8,0±5,2 день - IgG к *R. conorii*. Подобную сероконверсию, но менее выраженную, наблюдали в группе 19 пациентов с предварительным диагнозом «ОРВИ», однако IgM выявляли на более позднем сроке (5,2±0,7 день, $p < 0,05$), и, вероятно, по причине отсутствия в это время сыпи у пациентов, АПЛ изначально не предполагалась. Короткий период наблюдения за этими пациентами не позволил сделать окончательные выводы в отношении их возможного заражения *R. conorii* subsp. *caspia*.

Средние сроки обнаружения IgG и/или IgM к *R. conorii* в крови пациентов с первичным диагнозом «ВИНЭ» были приблизительно одинаковыми. Скорее всего, большинство пациентов с наличием специфических IgG перенесли риккетсиоз ранее, выявленные антитела являются анамнестическими. В этой группе пациентов наблюдались случаи вероятного острого/текущего риккетсиоза с характерной для этого серологической картиной – наличие антител IgM к *R. conorii* в сочетании/без IgG или сероконверсия в парных сыворотках.

Отметим группу серопозитивных пациентов с предварительным диагнозом «АВИ», установленным, по ха-

рактерному для данной инфекции симптомокомплексу (конъюнктивит, острые катаральные явления, лихорадка). Антитела IgM к *R. conorii* в этой группе пациентов выявлены на более позднем, по сравнению с другими, сроке - 11,6±5,6 день со дня регистрации клинических симптомов. Риккетсиоз мог развиться после попадания гемолимфы заражённого клеща/нимфы на конъюнктиву глаза слизистую оболочку носа, приведшему к сходным с АВИ клиническим признакам, и, вероятно, при таком инфицировании в отличие от трансмиссивного (присасывание клеща), АПЛ имеет более длительный инкубационный период. Средние сроки регистрации специфических IgG к *R. conorii* в этой группе опережали IgM. Серологически такое возможно при рецидиве персистирующих инфекций или при повторном заражении. Клинические случаи повторного заражения риккетсиозами группы КПЛ не описаны. Мы не исключаем такую возможность, как и то, что повторное заболевание может протекать атипично, вероятно, в отсутствие характерной сыпи, что требует дальнейшего наблюдения и изучения.

Сопоставление результатов исследования 723 сыровок крови пациентов инфекционной больницы с данными ретроспективного анализа этого клинического материала в отношении выявления серологических маркёров Q лихорадки [10] показало, что в 7 образцах (3 пациента с диагнозом «ВИНЭ» и 4 с симптомами АВИ) наряду с IgM к *Coxiella burnetii* Пфазы выявлены IgM к *R. conorii*. Не исключено, что клещи рода *Rhipicephalus*, являющиеся переносчиками возбудителя *R. conorii* subsp. *caspia*, могли быть инфицированы коксииеллами Бернета или коксииеллоподобными микроорганизмами. Описана высокая встречаемость *Coxiella burnetii* в клещах *Rhipicephalus sanguineus*, снятых с домашних собак [11].

Проведённое ретроспективное исследование закономерно подтвердило высокий процент серопозитивных к антигенам риккетсий группы КПЛ пациентов, проживающих в эндемичном регионе и госпитализированных в сезон активности клещей рода *Rhipicephalus* с признаками острого инфекционного заболевания. Специфические IgG и/или IgM к *R. conorii* выявлены в 71,4% случаях среди пациентов с предварительным диагнозом «АПЛ», у 28,4% пациентов с направительным диагнозом «ОРВИ», 19,1% с диагнозом «ВИНЭ» и в сыворотках крови 40% пациентов с клиническими симптомами аденовирусной инфекции. Сопоставление наличия серологических и молекулярно-биологических маркёров с предварительными клиническими диагнозами свидетельствует о том, что эндемичный риккетсиоз (в частности, АПЛ) в начальном периоде/стадии разгара может иметь как характерную для него клиническую картину, так и протекать стерто или атипично. Последнее зависит от многих факторов, включая пути инфицирования (присасывание клеща, контактный или аэрогенный пути передачи).

Для подтверждения текущего заболевания риккетсиальной этиологии в регионах с высоким риском инфицирования *R. conorii* subsp. *caspia* представляется целесообразным дифференцировать диагностические и анамнестические специфические антитела по оценке динамики их титров в парных сыворотках, полученных с оптимальным временным интервалом (желательно, не менее 2 нед), либо альтернативным методом, например, определением индекса avidности специфических антител IgG к антигенам риккетсий группы КПЛ при

их наличии. Требуется изучение причин серонегативности при отсутствии молекулярно-биологических маркёров приблизительно в трети случаев у пациентов с клиническими признаками, характерными для АПЛ. Не вызывает сомнения необходимость дальнейшего совершенствования препаратов и алгоритмов диагностики риккетсиозов группы КПЛ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 8, 10–11
см. REFERENCES)

3. Тарасевич И. В. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина; 2002.
4. Тарасевич И.В. Современное представление о риккетсиозах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7 (2): 119–28.
5. Гафарова М.Т., Вербенетс Е.А., Ачкасова Т.А., Шмойлов Д.К., Мидикари А.С. Эпидемиология и клинические особенности марсельской лихорадки в Крыму. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017, 2 (19): 61–6.
6. Уголева С.В., Буркин А.В., Шабалина С.В., Семина Н.А. Клинико-эпидемиологические аспекты астраханской риккетсиозной лихорадки. *Инфекционные болезни*. 2008, 6(1): 35–40.
7. Карань Л.С., Мокрецова Е.В., Щучинова Л.Д., Неталиева С.Ж., Григорьева Я.Е., Федорова М.В. и др. Сравнительный анализ эффективности выявления ДНК риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок в разных видах клинического материала и возможность видовой идентификации возбудителя методом ПЦР. *Инфекционные болезни*. 2015; 13(2): 25–9.
9. Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Штрек С.В., Шаламова Е.В., Пеньевская Н.А., Рудакова С.А. и др. Клинико-лабораторная диагностика клещевых риккетсиозов на территории низкого риска инфицирования *Rickettsia sibirica*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(11): 717–21.
10. Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Неталиева С.Ж., Бабаева М.А. Диагностическая значимость определения спектра антител к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(4): 165–71.

REFERENCES

1. Tarasevich I.V., Makarova V.A., Fetisova N.F., Stepanov A.V., Miskarova E.D., Balaeva N., Raoult D. Astrakhan fever, a spotted fever rickettsiosis. *Lancet*. 1991; 337(8734): 172–3.
2. Tarasevich I. V., Makarova V. A., Fetisova N. F., Stepanov A.V., Miskarova E.D., Raoult D. Studies of a «new» rickettsiosis «Astrakhan» spotted fever. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7 (3): 294–8.
3. Tarasevich I.V. Astrakhan spotted fever [Astrakhnskaya pyatnistaya likhoragka]. Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
4. Tarasevich I.V. A modern view of rickettsiosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2005; 7 (2): 119–28. (in Russian)
5. Gafarova M.T., Verbenets E.A., Achkasova T.A., Shmoylov D.K., Midikari A.S. Epidemiology and clinical features of the Marseilles fever in the Crimea. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2017; 2 (19): 61–6. (in Russian)
6. Ugoleva S.V., Burkin A.V., Shabalina S.V., Semina N.A. Clinical and epidemiological aspects of Astrakhan rickettsial fever. *Infektsionnyye bolezni*. 2008; 6 (1): 35–40. (in Russian)
7. Karan L.S., Mokretsova E.V., Shchuchinova L.D., Netalieva S.Zh., Grigoryeva Ya.E., Fedorova M.V. et al. Comparative analysis of the efficiency of DNA detection of spotted fevers group *Rickettsia* in different types of clinical material and the possibility of specific identification of the pathogen by PCR. *Infektsionnyye bolezni*. 2015; 13 (2): 25–9. (in Russian)
8. Levin M.L., Snellgrove A.N., Zemtsova G.E. Comparative value of blood and skin samples for diagnosis of spotted fever group rickettsial infection in model animals. *Ticks and Tick Borne Dis.* 2016; 7(5): 1029–34.
9. Rudakov N.V., Abramova N.V., Shtrek S.V., Shalamova E.V., Penyevskaya N.A., Rudakova S.A. et al. Clinical and laboratory diagnosis of tick-borne rickettsioses in areas of low risk of infection *Rickettsia sibirica*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(11): 717–21. (in Russian)
10. Chekanova T.A., Shpynov S.N., Netalieva S.Zh., Babaeva M.A. The diagnostic significance of antibodies spectrum to *Coxiella burnetii* in I and II phases. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2018; 23 (4): 165–71. (in Russian)
11. Watanabe M., Nakao R., Amin-Babjee S.M., Maizatul A.M., Youn J.H., Qiu Y. et. al. Molecular screening for *Rickettsia*, *Anaplasmataceae* and *Coxiella burnetii* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Malaysia. *Tropical Biomedicine*. 2015; 32(2): 390–8.

Поступила 05.05.19

Принята к печати 07.05.19