

ЕРЛІХІОЗ – НОВА ПРОБЛЕМА ДЛЯ МЕДИЦИНИ

Килипко Л.В., Тимченко О.М.,* Похил С.І.*,
Юрко К.В.**

Харківська обласна СЕС МОЗ України,
*ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова АМН України”
(www.imiamn.org)

**Харківський Національний медичний
університет МОЗ України

Вступ

Ерліхіозна інфекція (ЕІ) – ерліхіоз, група трансмісивних інфекційних захворювань людей та ссавців, що визиваються внутрішньоклітинними патогенами – бактеріями роду *Ehrlichia* і характеризується розвитком синдрому загальної інфекційної інтоксикації та специфічним враженням білих клітин крові, переважно лейкоцитів і значно рідше макрофагів та ендотеліальних клітин [1-3].

Класифікація і біологічні властивості *Ehrlichia*.

В теперішній час основні таксони класифікації ерліхій є такими: царство – Bacteria, тип - α -Proteobacteria, клас - Rickettsiales, родина - Anaplasmataceae, яка включає 4 роди: *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*. Філогенетична і таксономічна класифікація представників родини Anaplasmataceae за результатами секвенс-аналізу гену 16S рРНК [4] представлена на рисунку 1. Назва роду “*Ehrlichia*” була запропонована Ш.Д. Мошковським у 1945 році на честь всесвітньовідомого німецького вченого Пауля Ерліха. Слід відзначити, що класифікація ерліхій постійно змінюється через уточнення їх таксономії та завдяки відкриттю нових видів. Сьогодні рід *Ehrlichia* налічує 5 видів: *E. chaffeensis*, *E. muris*, *E. ewingii*, *E. canis*, *E. ruminantium*. Типовим є вид *E. canis*, який вперше був описан в 1935 році як збудник ерліхіозу собак [5]. Ерліхії віднесено до групи маловивчених мікроорганізмів і в теперішній час їх біологічні властивості активно досліджуються.

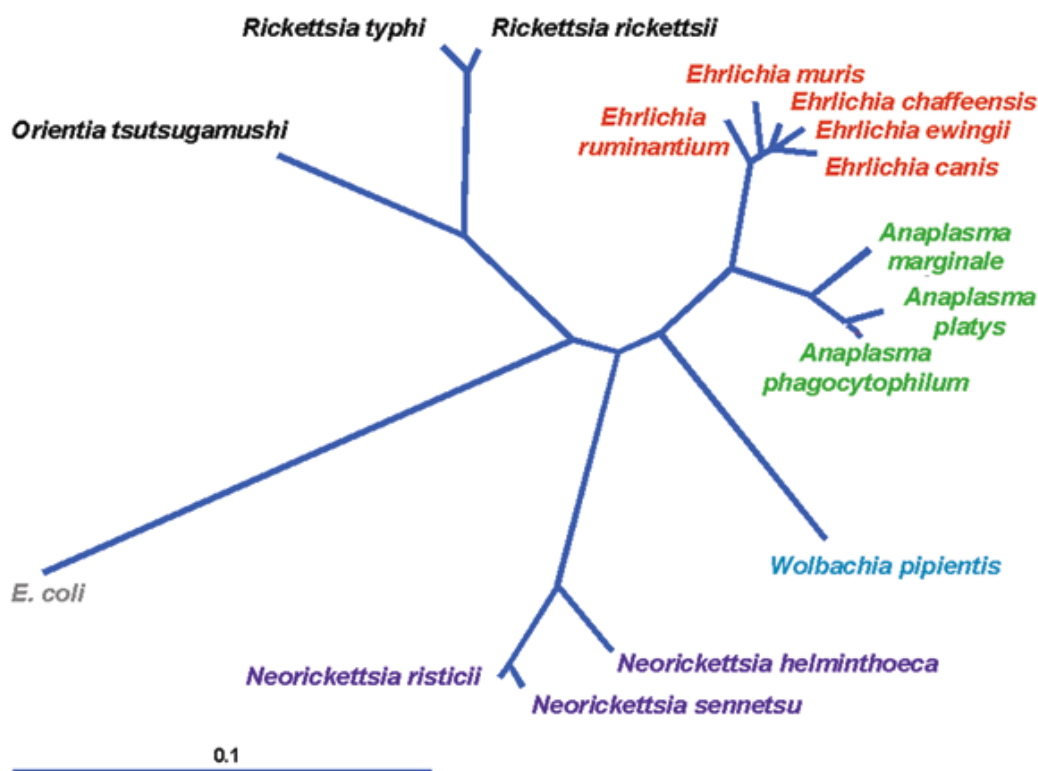


Рис. 1. Філогенетична і таксономічна класифікація бактерій родини Anaplasmataceae [4]. Мітка відповідає 1000 нуклеотидних пар.

За морфологією всі види ерліхій є плеоморфними кокоподібними або овоїдними мікроорганізмами з діаметром клітин близько 0,5 мкм [6]. Розмножуються бінарним діленням, нерухомі, спор не утворюють, грамнегативні. Більшість видів *Ehrlichia* здатні рости на лініях еукаріотичних клітин кліщів, ссавців, в тому числі й людини – моноцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах. При цьому

характерним є утворення інтрацитоплазматичних морул – мікроколоній із компактним скупченням мікроорганізмів (кількість останніх може варіювати від 3 до 100 і більше), які локалізуються в цитоплазматичній вакуолі (ендосомі) клітини-хазяїна і за формою нагадують тутову (шовковичну) ягоду з діаметром 1,5-6 мкм (лат. “morus” – шовковична ягода). При фарбуванні заражених ерліхіями клітин методом Романовського-Гімза морули фарбуються в

темно-блакитний або пурпурний колір. Методом Гіменеца ці бактерії фарбуються слабо, проте добре фарбуються акридиновим помаранчевим [6]. Склад клітинної стінки ерліхій вивчено мало, їх ліпополісахариди і ліпоолігосахариди не вивчені, як і відсутні дані щодо наявності в клітинній стінці цих бактерій пептидоглікану. При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що ультраструктура клітин ерліхій є характерною для грамнегативних бактерій і дуже подібна до рикетсій. У центральній частині клітин (або ексцентрично) локалізується конденсований хроматин, який оточений досить гомогенним матриксом із значною кількістю рибосом [6].

Всі види *Ehrlichia* характеризуються наявністю родинного мультигену, який кодує головні поверхневі білки зовнішньої мембрани. Ці білки є імунодомінантними антигенами роду, а гени що їх кодують мають високу ступінь подібності із аналогічними генами представників родів *Anaplasma* і *Wolbachia*. Наявність консервативних (білки з масою 28-32 кДа) і лабільних за амінокислотним складом компонентів поверхневих білкових антигенів обумовлює виявлення перехресних серологічних реакцій між різними видами *Ehrlichia*, що має важливе значення при лабораторній діагностиці ерліхіозу, як і те, що ерліхії не мають загальноспецифічних антигенів з рикетсіями висипнотифозної і кліщової групи, збудниками Ку-гарячки та бореліозу (хвороби Лайма). У ерліхій визначено штамоспецифічний білок - протеїн температурного шоку (GroESL) [6-12].

Геном представників роду *Ehrlichia* вивчено досить детально, так як молекулярно-генетичні методи детекції та ідентифікації збудників відіграють домінуючу роль в етіологічній діагностиці ерліхіозної інфекції. Його розмір у різних видів ерліхій відносно невеликий і варіює від 859 до 1494 тисяч пар нуклеотидів [13]. В хромосомній ДНК *Ehrlichia* spp. моль % Г+Ц складає 30-56 [6]. Рівень подібності послідовності нуклеотидів генів 16S рРНК членів цього роду дорівнює або вище 97,6 %, що цілком узгоджується із класифікаційним критерієм, прийнятим для α -Proteobacteria [6, 14]. За результатами секвенс-аналізу генів 16S рРНК розроблено видоспецифічні олігонуклеотидні системи праймерів для ідентифікації кожного виду ерліхій методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) [6, 15, 16].

Визначення *in vitro* антибіотикорезистентності цих бактерій показало їх чутливість до препаратів груп тетрациклінів (тетрациклін гідрохлориду, окситетрацикліну, доксицикліну), похідних рифампіцину (рифампіну). Крім того, в клінічній практиці при лікуванні пацієнтів хворих на ЕІ була підтверджена ефективність застосування препаратів групи нітробензолів (хлорамфеніколу), хоча в експериментах *in vitro* активність останніх не була підтверджена. Інші групи антибіотиків (аміноглікозиди, макроліди, фторхінолони і β -лактами) виявилися низькоактивними по відношенню до ерліхій [1, 3, 7].

Фактори патогенності *Ehrlichia* і патогенез ерліхіозу.

Вивчення факторів патогенності і механізму патогенезу захворювань, обумовлених ерліхіями знаходяться на початковому етапі. При інфікуванні *in vitro* мононуклеарних фагоцитів відмічається загибель останніх із задіянням механізмів некрозу і апоптозу. Інфікування тропних клітин відбувається шляхом фагоцитозу. Передусім цьому адгезія мікробів на поверхні клітини-хазяїна, яка здійснюється шляхом зв'язування протеїнів адгезії (масою 44 і 153 кДа, інтегрованих в структуру зовнішньої оболонки ерліхій) з лецитин-утримуючими доменами рецепторів клітини-хазяїна. Потрапивши у формі ендосоми в цитоплазму клітини, збудник розмножується, проходячи послідовні стадії формування інтрацитоплазматичних утворень – від ініціального тільця з одним мікроорганізмом, до морули, що вміщує мікроколонію бактерій. Досі не з'ясовано, яким чином на внутрішньоклітинному рівні відбувається порушення механізму експресії генів клітини-хазяїна під впливом ерліхій. Однак встановлено, що нерегульована гіперпродукція цитокінів (таких як ФНП- α , ІНФ- γ , ІЛ-10 та ін.) під впливом збудника є ключовою в розвитку патологічного процесу – значного порушення функції і структури клітини-хазяїна, її загибелі та руйнування. При цьому, вивільнені клітини збудника ("спороподібні корпускули") інфікують сусідні клітини-мішені, призводячи до генералізації інфекційного процесу. В культурі чутливих еукариотичних клітин рівень їх враженості ерліхіями може досягати 85 % [7, 17-19].

Інфікування ерліхіями відбувається через слину зараженого кліща, що присмоктався. Вхідними воротами інфекції є шкіра в місці укусу кліща, де може виникати первинний афект. Також, відомі поодинокі випадки зараження людей внаслідок переливання препаратів крові та хірургічних втручань. З місця проникнення збудник лімфатичними шляхами потрапляє в кров, інфікуючи тропні клітини: найчастіше – моноцити, гранулоцити, макрофаги, ендотелій судин, клітини Купфера; рідше – альвеоцити, гепатоцити, еритроцити і тромбоцити. При розвитку ЕІ найбільше вражаються тканини і органи, багаті на фагоцитуючі клітини – селезінка, лімфовузли, кістковий мозок, судини, легені. Саме в них виявляється найбільш глибоке пошкодження клітин і формування інфекційних гранул. Залежно від типу уражених клітин крові умовно розрізняють дві форми ерліхіозної інфекції: моноцитарний ерліхіоз людини (МЕЛ) (англ. – human monocytic ehrlichiosis, HME) з характерним ураженням моноцитів і макрофагів, та гранулоцитарний ерліхіоз людини (ГЕЛ) (англ. – human granulocytic ehrlichiosis, HGE) із розмноженням патогенів, переважно, в гранулоцитах (нейтрофілах, еозинофілах та ін.). Відмінність між МЕЛ і ГЕЛ, також, стосується етіології збудника, деяких особливостей епідемічного процесу та клінічного перебігу [1-3, 7, 9, 16].

Мультисистемність вражень при ЕІ клінічно проявляється синдромом загальної інфекційної інтоксикації (підвищення температури тіла, озноб, біль

голови, запаморочення, міалгія, артралгія, зниження апетиту, нудота, блювота, загальна слабкість, тощо), ознаками порушення гемолімфопоєзу і реологічних характеристик крові (лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз, моноцитопенія, зсув лейкоцитарної формули вліво, зростання швидкості осадження еритроцитів (ШОЕ)) та враженням печінки (збільшення її розміру, підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та ін.).

У 2001 році рядом науковців [20] з використанням лінії мишей C57BL/6 була відтворена адекватна лабораторна модель ерліхіозу, яка за клінічним перебігом, патогістологічними враженнями та імунологічними показниками близько нагадує МЕЛ.

Епідеміологія і клінічний перебіг ерліхіозу.

З часу відкриття в 1925 році першого представника роду *Ehrlichia* - *E. ruminantium* (ex - *Cowdria ruminantium*) [8] і до 1986 року ерліхії були відомі як збудники трансмісивних захворювань тварин, тому впродовж тривалого часу слугували об'єктом досліджень фахівців ветеринарної медицини. В 1986 році у 51-річного пацієнта (незадовго до цього укушеного іксодовим кліщем в штаті Арканзас, США) з лихоманкою і вираженим синдромом загальної інфекційної інтоксикації, гематолог К. Маеда і співав. [21] при мікроскопії тонкого мазку крові знайшли характерні цитоплазматичні включення в лейкоцитах і низький рівень тромбоцитів. Подальші дослідження крові цього хворого з використанням електронно-мікроскопічних методів дозволило припустити, що дані включення обумовлені враженням клітин крові рикетсієподібним мікроорганізмом. Серологічне дослідження виявило високі титри антитіл до *E. canis* (який вже більше ніж 50 років був відомий як збудник моноцитарного ерліхіозу собак), динаміка рівня яких відбувалась по мірі одужання хворого. У 1992 році доктор J. Bakken і співав. [22] звернули увагу на те, що у деяких хворих на тлі важких форм інфекційного захворювання в крові можна було знайти нейтрофіли з характерними цитоплазматичними включеннями. Результати досліджень проведених доктором S.-M. Chen і співав. [23] дозволили зробити висновок про відкриття нового виду збудника ерліхіозу людини - *E. chaffeensis*., патогену МЕЛ.

З часу першого описання ЕІ у людей кількість зареєстрованих випадків МЕЛ і ГЕЛ в розвинутих країнах світу (США, Японії, Австралії, країнах Європи, Росії та ін.) щорічно зростає в геометричній прогресії [1-4, 7, 11, 22, 24, 25]. Більш ніж в 50 країнах реєструються як спорадичні (більшість випадків), так і групові захворювання на ЕІ. Ерліхіозом хворіють люди різного віку (середній вік хворих становить близько 50 років), у чоловіків цю хворобу діагностують майже в 4 рази частіше, ніж у жінок. Причина цього до теперішнього часу не з'ясована.

Серед захворівших є пацієнти як з імунокомпромісним, так і з імунокомпетентним станом. У першій групі осіб (наприклад, у пацієнтів із ВІЛ-СНІДом) відмічена більш висока вірогідність перебігу цього захворювання в середній або важкій формі. Аналіз епідеміологічних досліджень, проведених в регіонах з налагодженою етіологічною діагностикою ЕІ (США, країни Євросоюзу, Японія) свідчить, що рівень захворюваності на ГЕЛ складає близько 15 випадків, а на МЕЛ - близько 30 випадків на 100000 населення. При цьому, летальність навіть в передових країнах світу досягає рівня 3-5 % при ГЕЛ і 7-10 % при МЕЛ. За умов ранньої діагностики та проведення своєчасного лікування рівень летальності не перевищує 5 % і 3 %, відповідно [2, 4, 22, 25-27]. Слід додати, що переважна більшість випадків ЕІ у людей (9 із 10) перебігає у безсимптомній (субклінічній) або легкій формі, тому зареєстровані випадки ерліхіозу представляють відносно незначну частку від загальної їх кількості, що підтверджено авторами [11, 12, 28-30] при ретроспективній верифікації ЕІ у 2,5-5,4 % пацієнтів, укушених кліщами. Після перенесеного захворювання формується довготривалий, стійкий імунітет, повторні захворювання людей ерліхіозом не описані [11, 25, 29, 31]. Не виключається можливість тривалої персистенції ерліхій в організмі людини і хронічний перебіг інфекції, що спостерігається у тварин [26, 28, 30, 31]. Схема розвитку епідемічного процесу при ЕІ представлена на рисунку 2.

Наразі відомо, що ареалом циркуляції ерліхій є всі континенти, за винятком Антарктиди. В країнах північної півкулі епідеміологічною особливістю ерліхіозу є чітко виражена сезонність захворювань - тепла пора року. Для МЕЛ найвищий рівень (пік) захворюваності припадає на червень-липень, а захворюваність на ГЕЛ характеризується двопіковим типом: перший пік припадає на травень-червень, а другий - на вересень-жовтень [2, 25, 26, 29, 31]. Така річна динаміка захворюваності визначається життєвим циклом і рівнем активності переносників (векторів) та організмів-резервуарів (хазяїв) патогенів у географічних регіонах їх поширення. Кліщі відіграють роль як вектора, так і резервуару збудників ЕІ.

Останні здатні колонізувати кліщів за рахунок тринстадійної (від личинки до німфи і далі до дорослої форми - імаго) та, ймовірно, трансваріальної (від покоління до покоління через яйця) передачі. Хоча проведено велику кількість скринінгових досліджень, роль ссавців як резервуару в підтриманні зоонозних осередків ерліхіозу остаточно не визначена. Тому, на теперішній час, епідеміологічно визначальним щодо захворюваності людей є географічна поширеність, сезонна активність, особливість пошуку об'єкту паразитування і схильність видів кліщів до укусів людей [24, 25, 32].

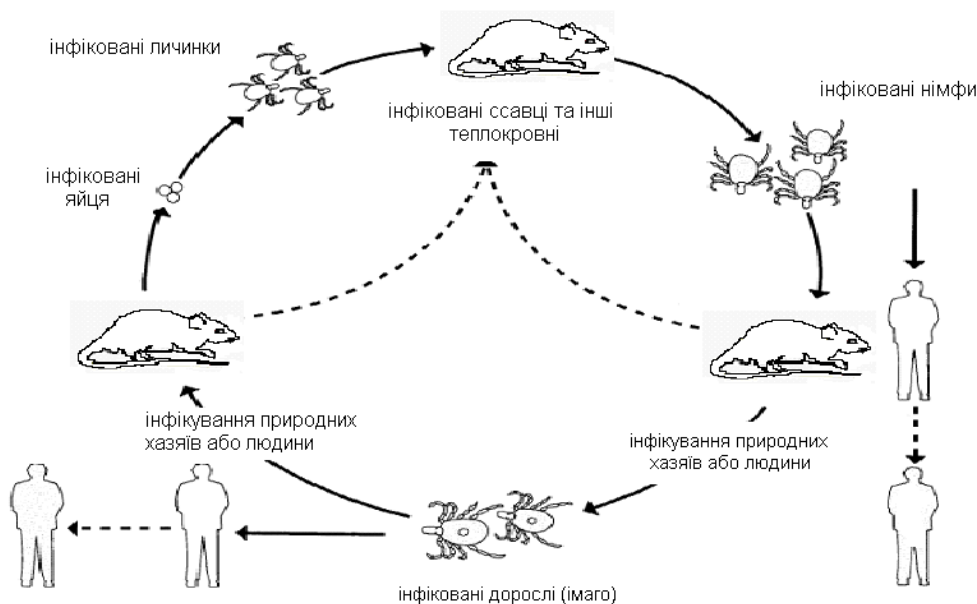


Рис. 2 – Схема розвитку епідемічного процесу при ерліхіозі. Примітки : “ — ” типова (високий рівень ймовірності) передача збудника; “ --- ” – атипична (низький рівень ймовірності) передача збудника.

Тенденція до стрімкого зростання кількості захворювань людей трансмісивними інфекціями (в тому числі, й ерліхіозом), яка відмічається в останнє десятиліття, обумовлена не лише підвищенням ефективності їх етіологічної діагностики, але й впливом ефекту глобального потепління. Зміни клімату призводять до розширення географічного ареалу життєдіяльності кліщів, зростання щільності популяцій і більшої тривалості їх життя, розширення міжсезонної активності. Крім того, зміна діяльності людей в умовах потепління клімату призводить до більш інтенсивного відвідування населенням ендемічних регіонів та зростання чисельності тварин - хазяїв кліщів [25].

В різних географічних регіонах циркуляція видів ерліхій пов'язана з різновидами іксодових кліщів (родина Ixodidae) та видовим різноманіттям великих та дрібних ссавців, які розглядаються в якості резервуару патогенів (табл. 1).

Таблиця 1. Взаємозв'язок між формами ЕІ, векторами передачі збудників, тваринами – хазяїнами в різних географічних регіонах

| Форма ЕІ | Збудник (вид ерліхій) | Основний вектор передачі | Тварина-хазяїн | Ендемічний географічний регіон поширення |
|----------|-----------------------|---|-------------------------------|--|
| ГЕІ | <i>E. ewingii</i> | <i>Amblyomma americanum</i> | Собака, білохвостий олень | США |
| МЕЛ | <i>E. chaffeensis</i> | <i>Amblyomma americanum</i> , <i>Dermacentor</i> spp., <i>Ixodes</i> spp. | Собака, олень, косуля | США, Європа, Росія, країни Африки, Центральної і Південної Америки |
| | <i>E. canis</i> | <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | Собака, шакал, вовк, | В усіх країнах світу |
| | <i>E. muris</i> | <i>Haemaphysalis</i> spp., <i>Ixodes persulcatus</i> | Гризун (найчастіше мишовидні) | Японія, Росія, Європа |

Дослідження популяцій кліщів в Україні [33, 34] показало, що зараженість ерліхіями кліщів виду *Ixodes ricinus* становить 3,1 %, а виду *Dermacentor reticulatus* – 0,7 %.

Після укусу кліща інкубаційний період (до маніфестації проявів захворювання) може тривати від 1 до 21 доби, а середня тривалість цього періоду складає 7-10 діб. Тривалість клінічних проявів (періоду лихоманки) значно варіює і при відсутності адекватного лікування становить 3-11 тижнів. Середня тривалість цього періоду за вказаних умов складає 18-24 доби. При проведенні етіотропної терапії температура тіла нормалізується впродовж одного тижня [2-4, 7, 22, 26, 29, 35, 36]. Так як, зазвичай, за медичною допомогою звертаються пацієнти з клінічно вираженими формами ЕІ, в науковій літературі домінують описання саме середньої важкості або важких форм перебігу ерліхіозу [2-4, 7, 18, 26, 28, 29, 31].

В цих випадках загальною характеристикою МЕЛ і ГЕЛ є гострий, раптовий початок з лихоманкою, ознобом, білью голови, нудотою та іншими симптомами, притаманними бактеріальним,

Таблиця 2. Основні клінічні прояви ГЕЛ і МЕЛ

| Клінічні симптоми | ГЕЛ, % | МЕЛ, % |
|------------------------------|--------|--------|
| Лихоманка | 93-98 | 91-100 |
| Озноб | 1-6 | 23-42 |
| Висип | 0-10 | 2-36 |
| Загальне нездужання | 32-51 | 65-98 |
| Біль голови | 59-81 | 60-85 |
| Міалгія | 44-77 | 68-98 |
| Анорексія | 28-34 | 22-66 |
| Явища катарального фарингіту | 2-26 | 6-12 |
| Кашель | 5-26 | 25-29 |
| Нудота | 20-48 | 39-48 |
| Блювота | 3-37 | 29-34 |
| Біль в епігастрії | 6-22 | 4-22 |
| Діарея | 4-25 | 4-39 |
| Занепокоєння | 0-14 | 1-20 |
| Лімфаденопатія | 1-25 | 3-5 |

У пацієнтів з МЕЛ частіше і в більшій мірі, ніж з ГЕЛ виявляються відхилення від норми показників загально клінічного і біохімічного дослідження крові [3, 4, 7, 11, 22, 28, 35-37]. В цілому ж, у хворих на ерліхіоз лейкопенія виявляється з частотою 60-70 %, лімфоцитоз – 45-85 %, тромбоцитопенія - 70-90 %, анемія (за показником зниження рівня гемоглобіну) – 68-59 % випадків. В сироватці крові відмічається зростання рівня аспартатамінотрансферази у 97-86 %, трансамінази – у 80-90 %, аланінамінотрансферази – у 69-83 %, лужної фосфатази – у 25-60 %, загального білірубину – у 25-60 %, зниження концентрації іонів натрію (гіпонатріємія) – у 47-50 % пацієнтів. При рентгенологічному обстеженні майже у 50 % хворих на ГЕЛ і близько у 10 % - на МЕЛ виявляються інфільтративні зміни легеневого рисунку.

Поліетіологічність, мультисистемність вражень, відсутність патогномонічних симптомів та можливість атипового і субклінічного перебігу захворювання у пацієнтів, укушених кліщем обґрунтовують визначальну роль результатів лабораторних досліджень для встановлення етіологічного діагнозу ерліхіозу [1-4, 24-27, 29].

Методи лабораторної діагностики ерліхіозу

На теперішній час, всі пацієнти в анамнезі яких є укусу кліща, підлягають лабораторному дослідженню на виявлення кліщового енцефаліту, бореліозу (хвороби Лайма), анаплазмозу та ерліхіозу [24, 25, 38, 39]. Робоча група по вивченню *Rickettsia*, *Coxiella*, *Anaplasma (Ehrlichia)* і *Bartonella* (ESCAR) Європейського товариства з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESWOG) рекомендувала основні (безсумнівні) та допоміжні (ймовірні) лабораторно-діагностичні критерії верифікації анаплазмозу, які можуть бути трансформовані в аналогічні критерії ГЕЛ і МЕЛ [24, 25, 40]. Критерії діагностики ерліхіозу оснований на епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних. До безсумнівних критеріїв віднесено наявність

рикетсійним, і вірусним інфекціям, які передаються кліщами. Основні клінічні прояви ГЕЛ і МЕЛ наведені в таблиці 2.

маніфестного захворювання, яке супроводжується підвищенням температури тіла, що виникло після укусу (або контакту) кліща у поєднанні із доказом інфікування пацієнта збудником ерліхіозу шляхом: встановлення сероконверсії з чотирикратним зростанням титру специфічних антитіл в сироватці крові; отримання позитивного результату ПЛР з послідуочим секвенуванням (або аналізом поліморфізму ендонуклеазної рестрикції) амплікону, що підтверджує наявність специфічного фрагменту ДНК збудника в зразках клінічного матеріалу; виділення збудника із досліджуваного зразку методом вирощування на культурі чутливих еукаріотичних клітин [4, 7, 11, 16, 19, 22, 27, 30, 37]. До ймовірних критеріїв віднесено наявність маніфестного захворювання, яке виникло після укусу (або контакту) кліща і супроводжується підвищенням температури тіла у поєднанні із доказом ймовірного інфікування ерліхіями шляхом: одноразового встановлення високого (діагностично значимого) титру специфічних антитіл в сироватці крові, забраної в гострий період захворювання, або за умови, коли титр в чотири рази перевищує діагностичний в зразку крові, відібраної у фазі видужання; позитивний результат ПЛР за умови використання видоспецифічних праймерів без наступного аналізу амплікону; виявлення інтрацитоплазматичних морул в клітинах-мішенях при мікроскопічному дослідженні мазку крові або іншого клінічного матеріалу (пунктату лімфовузлів, кісткового мозку, тощо). Таким чином, в розвинутих країнах світу [4, 7, 11, 15, 18, 27, 29, 37] для етіологічної лабораторної діагностики ерліхіозу в якості основних використовуються: імунологічні методи (ІФА, РНІФ, РІФ, імуноблотінг), виділення штамів збудника при вирощуванні на спеціальних культурах еукаріотичних клітин, ПЛР-індикація специфічних фрагментів геному ерліхій, мікроскопічне виявлення інтрацитоплазматичних утворень (морул) - мікроколоній збудника в клітинах-мішенях.

Переваги і недоліки методів лабораторної діагностики ЕІ детально проаналізовані та викладені в

публікаціях [3, 4, 7, 15, 22, 26, 30, 35, 37, 41, 42]. Важливе практичне значення має висновок про те, що ефективність всіх використовуваних методів лабораторної діагностики корелює з періодом перебігу захворювання (табл. 3). Крім того, проведення антибіотикотерапії значно знижує результативність лабораторних досліджень (в меншій мірі це стосується імунологічних методів). Тому забір клінічного матеріалу для проведення лабораторного аналізу необхідно здійснювати до початку лікування.

Лікування і профілактика ерліхіозу.

Таблиця 3 - Ефективність методів лабораторної діагностики ерліхіозу в залежності від періоду перебігу захворювання

| Період захворювання | Метод лабораторної діагностики | Рівень чутливості, % | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------|
| | | ГЕЛ | МЕЛ |
| Перший тиждень | Мікроскопія мазків крові | 25-75 | 2-38 |
| | ПЛР-індикація | 67-90 | 60-85 |
| | Виділення культури | 30-55 | 45-70 |
| | Імунодіагностика | 24-44 | 22-55 |
| Другий тиждень | Мікроскопія мазків крові | (IgM, ≤ 33) | (IgM, ≤ 44) |
| | ПЛР-індикація | 63 | невідомо |
| | Виділення культури | 68 | невідомо |
| | Імунодіагностика | 33 | невідомо |
| Третій тиждень і подальший період | Імунодіагностика | 91 | 68 |
| | | ≥ 95 | ≥ 90 |

Лікувальні заходи включають: постільний режим, дієтичне харчування (за Певзнером стіл № 13), етіотропну, симптоматичну терапію. Остання проводиться із урахуванням наявних супутніх захворювань та для запобігання виникнення ускладнень [1, 7, 22, 27, 29, 31]. Визначальна роль в лікуванні ерліхіозу відводиться етіотропній терапії, яка в теперішній час проводиться антибіотиками тетрациклінової групи [2, 22, 26, 35, 39, 43]. Серед препаратів вибору перевагу віддають доксицикліну (у порівнянні із тетрациклін гідрохлоридом), так як його

лікування хворих на ЕІ проводиться як в умовах стаціонару, так і амбулаторно. Госпіталізація пацієнтів здійснюється за клінічною доцільністю. За даними авторів [2, 4, 7, 22, 26, 35] стаціонарне лікування отримують близько 65 % хворих на МЕЛ і близько 50 % хворих на ГЕЛ.

терапевтична ефективність поєднується із зручністю дозування (два рази на добу), пероральним прийомом, кращою переносимістю та нижчим ризиком виникнення побічних ефектів у дітей. У випадках, коли у хворих існують протипоказання для застосування доксицикліну (наприклад, при наявності алергії, вагітності) рекомендується застосовувати препарати групи похідних рифампіцину (рифампін) [31, 35, 43]. Типові схеми етіотропної терапії ЕІ для дорослих і дітей представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Типові схеми етіотропної терапії хворих на ерліхіоз (ГЕЛ і МЕЛ)

| Антибіотик | Доза | | Тривалість терапії |
|-------------------------|---|---|--------------------|
| | дорослі | діти до 14 років | |
| Доксициклін | 100 мг перорально кожні 12 годин | 2,5 мг/кг перорально кожні 12 годин | 5-14 діб |
| Тетрациклін гідрохлорид | 500 мг перорально кожні 6 годин | 6,25-12,5 мг/кг перорально кожні 6 годин | 5-14 діб |
| Рифампіцин (рифампін) | 300 мг перорально або ін'єкційно кожні 12 годин | 10 мг/кг перорально або ін'єкційно кожні 12 годин | 7-10 діб |

При проведенні антибіотикотерапії ерліхіозу, зазвичай через 1-2 доби, температура тіла нормалізується, однак етіотропне лікування рекомендується продовжувати ще протягом 3 діб після зниження температури [22, 26, 31, 35]. Так як, кліщові інфекції переважно є мікстними, науковцями розроблюються уніфіковані схеми їх терапії [32, 38, 39, 41, 44].

Комплекс заходів для профілактики захворювання людей на ЕІ ґрунтовно розроблено, тому актуальним завданням залишається підвищення

рівня інформованості фахівців та широких верст населення [4, 9, 24-27, 29].

На теперішній час немає наукових обґрунтувань щодо доцільності проведення специфічної профілактики (вакцинації) для боротьби із ерліхіозом. Поліетіологічність захворювання, здатність збудника розмножуватись в клітинах імунотропних органів за умови продукції специфічних антитіл, відсутність чітких критеріїв для визначення груп населення з підвищеним ризиком на захворювання та мікстність кліщових інфекцій створюють переваги для застосування неспецифічних запобіжних заходів профілактики ЕІ. Серед останніх

основними є заходи по зниженню ризику укусу кліщем людей: використання захисного одягу, препаратів репелентів (для нанесення на одяг і відкриті ділянки тіла), дотримання правил “розумної” поведінки при перебуванні в ендемічній щодо поширеності кліщів зоні, тощо [3, 4, 7, 9, 26, 27, 31, 35, 36, 39]. Важливе значення для виявлення кліщів, що потрапили на людину мають періодичні огляди відкритих ділянок тіла та повний огляд всього тіла (із сторонньою допомогою або з використанням дзеркала) після виходу з ендемічної зони. Так як тривалість укусу кліща корельно з рівнем ймовірного інфікування, виявленого на тілі кліща необхідно терміново видалити. Для цього пінцетом (в разі його відсутності кліща видаляють руками, захистивши їх гумовими рукавичками, тканиною, папером, поліетиленовим пакетом, тощо), яким захоплюють кліща якомога ближче до шкіри. Кліща слід видалити цілим (в рані не повинно залишатись щелеп, головки чи інших частин тіла) прямолінійним витягуванням (буз посмикувань і перекручувань), запобігаючи додатковому забрудненню ранки роздавленими тканинами кліща. Не можна застосовувати будь-яке масло для самовивільнення кліща: по-перше, такий підхід збільшує час контакту паразита із шкірою; по-друге, масло подразнює кліща, призводячи до підвищення його активності, в тому числі, стимулює слиновиділення, що сприяє інфікуванню організму людини. Видалений кліщ направляється на лабораторне дослідження в профільну регіональну лабораторію (як правило, в лабораторію відділу особливо небезпечних інфекцій територіальних обласних СЕС МОЗ України) для виявлення збудників кліщових інфекцій. Якщо така можливість відсутня, кліща слід помістити в поліетиленовий пакет разом із запискою про дату укусу і зберігати в морозильній камері холодильника до виникнення перших (будь-яких) симптомів інфекційного захворювання, а при їх відсутності – впродовж 21 доби (максимального інкубаційного періоду). Не викликає сумніву необхідність в терміновому зверненні постраждалого від укусу кліща (з наявністю чи відсутністю будь-яких симптомів) до лікаря для отримання медичної допомоги. Пацієнт з підтвердженим фактом укусу (при наявності даних щодо інфікованості кліщів в цьому географічному регіоні збудниками EI) підлягає спостереженню у лікаря-інфекціоніста впродовж 21 доби. Їм рекомендується проводити екстрену антибіотикопрофілактику бактеріальних кліщових інфекцій (бартофельозу, ерліхіозу та ін.) короткими курсами (3-5 діб) із використанням тих самих препаратів і в тих самих дозах, що і для лікування ерліхіозу [2, 35, 43-45].

Список літератури

1. Rikihisa Y. The tribe Ehrlichieae and Ehrlichial diseases [Text] / Y. Rikihisa // Clin. Microb. Rev. - 1991. - Vol. 4, No. 3. - P. 286-308. - ISSN 0893-8512.
2. Ольховский И. А. Клещевые эрлихиозы (краткий обзор) [Электронный ресурс] / И. А. Ольховский // Бюллетень лабораторной службы. – 2004. - № 11. [режим доступа : <http://www.tick.ru>]

3. Paddock C. D. Ehrlichia chaffeensis: a prototypical emerging pathogen [Text] / C. D. Paddock, J. E. Childs // Clin. Microbiol. Rev. - 2003. - Vol. 16, No. 1. - P. 37-64. - ISSN 0893-8512.
4. Dumler J. S. Anaplasma and Ehrlichia infection [Text] / J.S. Dumler // Ann. N.Y.Acad. Sci. – 2005. - Vol. 1063. - P. 361-373. – ISSN 0077-8923.
5. Donatien A. Existence in Algeria d'une Rickettsia du chen [Text] / A. Donatien, F. Lestoquard // Bull. Soc. Pathol. Exot. – 1935. – Vol. 28. – P. 418-419.
6. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology [Text] / Ed.-in-chief G. Garrity / Eds. D. J. Brenner, N. R. Krieg, J. T. Staley [et al] / Second edition : New York : “Springer”, Volume Two : Proteobacteria. – 2005. - 1388 p. - ISBN 978-0-387-24145-6.
7. Blanco J. R. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe [Text] / J. R. Blanco, J. A. Oteo // Clin. Microbiol. Infecti. - 2002. - No. 8. - P. 763-772. - ISSN 1198-743X.
8. Cowdry E. V. Studies on the etiology of heart water. I. Observation of a Rickettsia ruminantium (n. sp.) in the tissue of infected animals [Text] / E. V. Cowdry // J. Exp. Med. – Vol. 42. – P. 231-253.- ISSN 0022-1007.
9. Emerging, Reemerging Rickettsioses, Molecular Diagnostics, and Emerging Veterinary Rickettsioses [Text] / Ed. Karim E. Hechemy / Jose A. Oteo, Didier A. Raoult / - New York. : “Wiley-Blackwell” – 2008. - 400 p. – ISBN 1573316393.
10. McBride L. W. Immunodiagnosis of Ehrlichia canis infection with recombinant proteins [Text] / L. W. McBride, R. E. Corstvet, E. B. Breitschwerdt, D. H. Walker // J. Clin. Microbiol. - 2001. - Vol. 39, No. 1. - P. 315-322. - ISSN 0095-1137.
11. Comer J. A. Serologic testing for human granulocytic ehrlichiosis at a National Referral Center [Text] / J. A. Comer, W. L. Nicholson, J. G. Olson, J. E. Childs // J. Clin. Microbiol. - 1999. - Vol. 37, No. 3. - P. 558-564. - ISSN 0095-1137.
12. Knowles T. T. Characterization of the major antigenic protein 2 of Ehrlichia canis and Ehrlichia chaffeensis and its application for serodiagnosis of ehrlichiosis [Text] / T. T. Knowles, A. R. Alleman, H. L. Sorenson [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2003. - Vol. 10, No. 4. - P. 520-524. - ISSN 1071-412X.
13. Rydkina E. Determination of the genome size of Ehrlichia spp., using pulsed field electrophoresis / E. Rydkina, V. Roux, D. Rault [Text] // FEMS Microbiol. Lett. – 1999. – Vol. 176, No. 1. – P. 73-78. – ISSN 0378-1097.
14. Clarridge J. E. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases [Text] J. E. Clarridge // Clin. Microbiol. Rev. - 2004. - Vol. 17, No. 4. - P. 840-862. - ISSN 0095-1137.
15. Anderson B. E. Detection of the etiologic agent of human ehrlichiosis in a liver polymerase chain reaction [Text] / B. E. Anderson, J. W. Summer, J. E. Dawson [et al] // J. Clin. Microbiol. – 1992. – Vol. 30, No. 2. – P. 775-780. – ISSN 0095-1137.
16. Everett E. D. Human ehrlichiosis in adults using after tick exposure: diagnosis using polymerase chain reaction [Text] // E. D. Everett, K. A. Evans, R. B. Henry, G. McDonald // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 730-735. – ISSN 0003-4819.

17. Dumler J. S. Serum cytokine responses during acute human granulocytic ehrlichiosis [Text] / J. S. Dumler, E. R. Triggiani, J. S. Bakken [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2000. - Vol. 7, No. 1. - P. 6-8. - ISSN 1071-412X.
18. Goodman J. L. Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis [Text] / J.L. Goodman, C. Nelson, B. Vitale [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 334, No. 4. - P. 209-215. - ISSN 0028-4793.
19. Heimer R. Propagation of granulocytic Ehrlichia spp. from human and equine sources in HL-60 cells induced to differentiate into functional granulocytes [Text] / R. Heimer, A.V. Andel, G.P. Wormser, M.L. Wilson // J. Clin. Microbiol. - 1997. - Vol. 35, No. 4. - P. 923-927. - ISSN 0095-1137.
20. Sotomayor E. A. Animal model of fatal human monocytotropic ehrlichiosis [Text] / E.A. Sotomayor, V.L. Popov, H.-M. Feng [et al.] // Am. J. Pathol. - 2001. - No. 158. - P. 757-769. - ISSN 0022-3417.
21. Maeda K. Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia [Text] / K. Maeda, N. Markowitz, R. C. Hawley [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol. 316, No. 2. - P. 853-856. - ISSN 0028-4793.
22. Bakken J. C. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging ? [Text] / J. C. Bakken, J. S. Dumler, S. M. Chen, M. R. Eckman [et al.] // JAMA. - 1994. - Vol. 272. - P. 212-218. - ISSN 0002-9955.
23. Chen S.-M. Identification of the antigenic constituents of the Ehrlichia chaffeensis [Text] / S. M. Chen, J. S. Dumler, H. M. Feng, D. H. Walker // Am. J. Trop. Med. Hyg. - 1994. - Vol. 50. - P. 52-58. - ISSN 0002-9637.
24. Малеев В. В. Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций [Текст] / В. В. Малеев // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 130-153.
25. Gratz N. Трансмиссивные инфекционные заболевания в Европе. Их распространение и влияние на общественное здравоохранение [электронный ресурс] / N. Gratz ; пер. с англ. // ВООЗ. - 2005. - 130 с. [режим доступа : <http://www.euro.who.int>]
26. Demma L. J. Epidemiology of human ehrlichiosis and anaplasmosis in the United States, 2001-2002 [Text] / L. J. Demma, R. C. Holman, J. H. McQuiston [et al.] // Am. J. Med. Hyg. - 2005. - Vol. 73, No. 2. - P. 400-406. - ISSN 0002-9637.
27. Gardner S. L. National surveillance for the human ehrlichiosis in the United States, 1997-2001, and proposed methods for evaluation of data quality [Text] / S.L. Gardner, R.C. Holman, J.W. Krebs [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 990. - P. 80-89. - ISSN 0077-8923.
28. Воробьева Н. Н. Эрлихиоз в России [Электронный ресурс] / Н. Н. Воробьева, Е.В. Григорян, Э. И. Коренберг // [режим доступа : <http://www.infectology.ru>]
29. Григорян Е. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика моноцитарного эрлихиоза человека в России [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 инфекционные болезни: защищена 19.04.02 : утв. [неизв.] / Григорян Елена Владиленовна. - М., 2002. - 20 с.
30. Comer J. A. Diagnosis of human ehrlichiosis by PCR assay of acute-phase serum [Text] / J.A Comer, W.L. Nicholson, J.W. Sumner [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1999. - Vol. 37, No. 1. - P. 31-34. - ISSN 0095-1137.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Human ehrlichiosis in the United States [Электронный ресурс] / [режим доступа : <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/ehrlichia>]
32. Васильева И. С. Новые болезни, передаваемые иксодовыми клещами (Ixodidae). Эрлихиозы и анаплазмозы человека [Электронный ресурс] / И. С. Васильева // [режим доступа : <http://lib 2005 rat-info.ru/files/>]
33. Приходько Ю. А. Клещи (Acarina: Ixodidae) – носители и переносчики возбудителей в Северо-Восточной части Украины [Текст] / Ю. А. Приходько, О. В. Никифорова, В. А. Наглов // Материалы IV Всероссийского съезда паразитологического общества при РАН “Паразитология в XXI веке - проблемы, методы, решения”. – Санкт-Петербург, 2008. – Т. 3. – С. 48-53.
34. Ткаченко Л. В. К вопросу об изучении новых природноочаговых инфекций в Харьковской области [Текст] / Л. В. Ткаченко, В. А. Наглов, В. А. Гриненко, В. Е. Кульшин // Матер. науч.-практ. конф. з питань особливо небезпечних інфекцій, біологічної безпеки та протидії біологічному тероризму, присвяченої 50-річчю створення відділів особливо небезпечних інфекцій - Іллічівськ. - 2005. - С. 95-96.
35. Dumler J. S. Ehrlichiosis in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment [Text] / J. S. Dumler, J. E. Madigan, N. Pusterla, J. S. Bakken // Clin. Infect. Dis. - 2007. - Vol. 1 (Suppl. 1). - P. 45-51. - ISSN 1058-4838.
36. Georgia Department of Human Resources. Division of Public Health Human ehrlichiosis and anaplasmosis [Электронный ресурс] [режим доступа : <http://health.state.ga.us>]
37. Olano J. P. Clinical manifestations, epidemiology, and laboratory diagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis in a commercial laboratory setting [Text] / J. P. Olano, W. Hogrefe, B. Seaton, D. H. Walker // Clin. Diagn. Lab. Immunol. -2003. - Vol. 10, No. 5. - P. 891-896. - ISSN 1071-412X.
38. Волжаник В. М. Алгоритм и диагностика заболеваний, передающихся иксодовыми клещами [Электронный ресурс] / В. М. Волжаник, В. С. Антонов, И. П. Федуняк [и соавт.] // [режим доступа : <http://www.epid.ru>]
39. Попонникова Т. В. Иммуноterapia в комплексном лечении клещевых инфекций у детей [Текст] Т. В. Попонникова, О. С. Пиневиц, Т. Ю. Бедарева, Т. Н. Вахрамеева // Педиатрия. – 2008. - Том 87, № 3. – С. 79-83
40. Brouqui P. Guidelines for the diagnosis of tick bacterial diseases in Europe [Text] / P. Brouqui, F. Bacellar, G. Baranton [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2004. - Vol. 10. - ISSN 1198-743X.
41. Aguero-Rozenfeld M. E. Laboratori aspects of tick-borne diseases: lyme, human granulocytic ehrlichiosis

and babesiosis [Text] / M. E. Aguero-Rozenfeld // Mount Sinai J. Med. – 2003. – Vol. 70, No 3. – P. 197-206. – ISSN 0027-2507.

42. Bakken J. C. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis [Text] / J. C. Bakken, J. Krueh, C. Wilson-Nordskod, R. L. Tidlen [et al] // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 199-205. – ISSN 0002-9955.

43. Maurin M. Antibiotic susceptibilities of Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum strains from various geographic areas in the United States [Text] / M. Maurin, J. S. Bakken, J. S. Dumler // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2003. – Vol. 47, No. 1. – P. 413-415. – ISSN 0066-4804.

44. Попонникова Т. В. Особенности терапии в остром периоде клещевых микст-инфекций с поражением нервной системы у детей и подростков [Электронный ресурс] / Т. В. Попонникова, О. С. Пиневиц, В. Д. Серговская, Т. Ю. Бедарева Т. Н. Вахрамеева // [режим доступа : <http://www.panavir.ru/php/content.php?id=1051>]

45. Рудакова С. А. Экспресс-индикация трансмиссивных патогенов как основа дифференцированного подхода к профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами [Текст] / С. А. Рудакова, А. Н. Коломеец, И. Е. Самойленко, А. М. Кузьминов, Н. В. Рудаков // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 4 (126). – С. 116-119.

УДК 579.881:616.995.7

ЭРЛИХИОЗ – НОВАЯ ПРОБЛЕМА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Килипко Л.В., Тимченко Е.Н., Похил С.И., Юрко Е.В.

Эрлихиозная инфекция – эрлихиоз, группа трансмиссивных заболеваний людей и млекопитающих, которая вызывается внутриклеточными патогенами – бактериями рода *Ehrlichia*. Проанализированы научные достижения и изложены обобщения по вопросам классификации и биологических свойств бактерий рода *Ehrlichia* (в том числе, их чувствительности к антибиотикам и патогенному потенциалу), патогенеза, эпидемиологии, клинических проявлений, современных методов лабораторной диагностики, лечения и профилактики эрлихиоза.

Ключевые слова: эрлихиоз, свойства возбудителя, патогенез, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика.

УДК 579.881:616.995.7

ЭРЛИХИОЗ – НОВА ПРОБЛЕМА ДЛЯ МЕДИЦИНИ

Килипко Л.В., Тимченко О.М., Похил С.И., Юрко К.В.

Ерліхіозна інфекція – ерліхіоз, група трансмісивних інфекційних захворювань людей і ссавців, що визивається внутрішньоклітинними патогенами – бактеріями роду *Ehrlichia*. Проаналізовано наукові досягнення та викладено узагальнення з питань класифікації і біологічних властивостей бактерій роду *Ehrlichia* (в тому числі, їх чутливості до антибіотиків,

патогенного потенціалу), патогенезу, епідеміології, клінічних проявів, сучасних методів лабораторної діагностики, лікування та профілактики ерліхіозу.

Ключові слова: ерліхіоз, властивості збудника, патогенез, епідеміологія, клініка, лікування, профілактика.

UDC 579.881: 616.995.7

EHRlichiosis IS A NEW PROBLEM FOR MEDICINE

Kilipko L.V., Timchenko O.M., Pokhil S.I., Yurko K.V.

Ehrlichia infection, ehrlichiosis, is a group of transmissible human and mammal diseases caused by intracellular pathogens, bacteria of genera *Ehrlichia*. There have been analyzed scientific achievements and considered generalizations concerned classification and biological properties of bacteria of genera *Ehrlichia* (including sensitivity to antibiotics and pathogen potential), pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, up-to-date methods of laboratory diagnostics, treatment and prophylaxis of ehrlichiosis.

Key words: ehrlichiosis, properties of causative agent, pathogenesis, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment, prophylaxis.