

Клинико-лабораторная характеристика клещевых риккетсиозов в Новосибирской области

Филимонова Е.С.¹, Краснова Е.И.¹, Иголкина Я.П.², Тикунова Н.В.², Бурмистрова Т.Г.³, Кузнецова В.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск)

³ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Clinical and laboratory manifestations of tick-borne rickettsioses in the Novosibirsk Region

Filimonova E.S.¹, Krasnova E.I.¹, Igolkina Ya.P.², Tikunova N.V.², Burmistrova T.G.³, Kuznetsova V.G.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk)

³City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Ц е л ь . Определение клинико-лабораторных особенностей клещевых риккетсиозов, в частности риккетсиозов, вызванных *Rickettsia (R.) raoultii* и *R. sibirica*, у взрослых жителей Новосибирской области.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В период с апреля по сентябрь 2016–2017 гг. обследованы 665 чел., госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» и имеющих в анамнезе присасывание или напозвание клеща или эпизод выезда в лесную зону с последующим появлением лихорадки с температурой от 37 °С и выше. Образцы крови, спинномозговой жидкости и соскоба кожи с места присасывания клеща брали от пациентов в первые 1–2 дня после госпитализации и перед началом антибактериальной терапии. Всем пациентам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование на догоспитальном этапе и в стационаре. ДНК риккетсий выявляли методом двухраундовой ПЦР с последующим секвенированием ПЦР-фрагментов.

Р е з у л ь т а т ы . ДНК риккетсий обнаружена в клинических образцах у 37 пациентов (5.6 % от числа всех обследованных): у 14 пациентов — ДНК *R. sibirica*, у 15 — *R. raoultii*, у одного — ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*», у 7 пациентов — ДНК других видов и геновариантов риккетсий из группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ). Симптомы болезни, вызванной *R. raoultii*, отличались от симптомов сибирского клещевого тифа (СКТ). Только у двух из 15 больных (13.3 %), в образцах которых выявлялась ДНК *R. raoultii*, выявлен первичный аффект с регионарным лимфаденитом и сыпью, в то время как у пациентов с СКТ — у 11 из 14 (75.8 %). У всех пациентов с *R. raoultii* отмечены астенический синдром, у двух третей — головная боль и фебрилитет, у каждого третьего — фебрилитет до 39 °С. Редко отмечались артралгии и миалгии, характерные для СКТ. Явления менингизма отмечены у 7 пациентов с *R. raoultii* и у 4 пациентов с *R. sibirica*, причем у 5 пациентов ДНК риккетсий обнаружена в спинномозговой жидкости — у 4 больных ДНК *R. raoultii* и у одного — ДНК *R. sibirica*. Длительность лихорадочного периода в условиях проведения антибактериальной терапии составила в среднем 5 дней.

З а к л ю ч е н и е . Риккетсиозы, вызванные *R. raoultii*, не имеют патогномоничных специфических признаков, хотя иногда выявляются симптомы, которые позволяют предположить диагноз, такие как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и первичный аффект.

Ключевые слова: риккетсии, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia sibirica*, «*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*», Новосибирская область, клинические проявления, лабораторная диагностика.

Поступила 24.08.2020
Принята 10.09.2020

Автор, ответственный за переписку
Филимонова Евгения Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: ev.smirnova@mail.ru

Received 24.08.2020
Accepted 10.09.2020

Corresponding author
Filimonova Evgeniya Sergeevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: ev.smirnova@mail.ru

ABSTRACT

Aim. Determination of clinical and laboratory features of tick-borne rickettsioses, in particular caused by *Rickettsia (R.) raoultii* and *R. sibirica*, in adult residents of the Novosibirsk Region.

Materials and Methods. In the period from April to September 2016–2017 a total of 665 patients, who were examined on admission to the Novosibirsk Infectious Clinical Hospital No. 1 and had a history of tick attack, or crawling, or an episode of visiting the forest zone with the subsequent rise of body temperature to 37°C and above. Samples of blood, cerebrospinal fluid and skin scrapings from the tick's bite site were taken from patients in the first 1–2 days after hospitalization and before the antibacterial therapy start. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination at the prehospital and hospital stages. The rickettsial DNA was detected by a nested PCR method followed by sequencing of the PCR fragments.

Results. The rickettsial DNA was found in clinical specimens of 37 patients (5.6% of all examined patients): in 14 patients — the DNA of *R. sibirica*, in 15 — *R. raoultii*, in one patient — *Candidatus R. tarasevichiae*, in 7 patients — the DNA of another rickettsia species and genovariants of the spotted fever group (SFG). The symptoms of *R. raoultii* disease were different from those of Siberian tick-borne typhus (STT). Only two of 15 patients (13.3%), in whose samples the DNA of *R. raoultii* was detected, had an eschar with regional lymphadenitis and rash, while in patients with STT — in 11 of 14 (75.8%). All patients with *R. raoultii* had asthenic syndrome, two-thirds — headache and febrile fever, and one-third — febrile fever up to 39°C. Arthralgia and myalgia characteristics of STT were rarely noted. The meningism phenomena were observed in 7 patients with *R. raoultii* and in 4 patients with *R. sibirica*, and in 5 patients the rickettsial DNA was found in cerebrospinal fluid — in 4 patients with the DNA of *R. raoultii* and in one — with that of *R. sibirica*. The duration of the febrile period under conditions of antibacterial therapy was 5 days on average.

Conclusion. Rickettsioses caused by *R. raoultii* do not have specific pathognomonic features, though sometimes such symptoms as fever, rash, lymphadenopathy, and eschar may suggest a presumptive diagnosis.

Keywords: rickettsia, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia sibirica*, *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*, Novosibirsk Region, clinical manifestations, laboratory diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Риккетсиозы — распространенная группа заболеваний человека и животных, вызываемых представителями порядка Rickettsiales, семейства Rickettsiaceae, рода *Rickettsia (R.)*. Возбудители данного вида заболеваний представляют собой грамотрицательные бактерии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами [1, 2]. За последние десятилетия проведено множество экологических и эпидемиологических исследований риккетсиозов по всему миру, описано множество новых видов риккетсий, в том числе вызывающих широкий спектр болезней человека [1, 3–9]. Представители рода *Rickettsia* подразделяются на группу сыпного тифа (СТ), группу клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), группу *R. canadensis* и группу *R. bellii* [4, 10]. В группу риккетсий КПЛ входят более 25 видов, многие из них вызывают заболевания человека [4].

До недавнего времени считалось, что на территории Западной Сибири единственным распространенным клещевым риккетсиозом из группы КПЛ является сибирский клещевой тиф (СКТ), вызываемый *R. sibirica*. Недавно описан случай риккетсиоза, вызванного *R. heilongjiangensis* в Алтайском Крае [11]. Кроме того, в клещах выявлены другие виды патогенных риккетсий. Установлено, что в азиатской части России в клещах рода *Dermacentor* широко распространены *R. raoultii*, впервые описанные в 1999 г. и входящие в группу

INTRODUCTION

Rickettsioses comprise an extensive group of human and animal diseases caused by representatives of the order Rickettsiales, family Rickettsiaceae, genus *Rickettsia (R.)*. The causative agents of this type of diseases are gram-negative bacteria which are obligate intracellular parasites [1, 2]. Over the past decades, many environmental and epidemiological studies of rickettsioses have been carried out around the world, and many new types of rickettsiae have been described including those causing a wide range of human diseases [1, 3–9]. Representatives of the genus *Rickettsia* are subdivided into the typhus (T) group, tick-borne spotted fever (TSF) group, the *R. canadensis* group, and the *R. bellii* group [4, 10]. The TSF group includes more than 25 species, many of which cause human diseases [4].

Until recently, it was believed that in Western Siberia, the only common tick-borne rickettsiosis from the TSF group is Siberian tick-borne typhus (STT) caused by *R. sibirica*. Recently, a case of rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis* in the Altai Territory has been described [11]. In addition, other types of pathogenic rickettsiae were found in ticks. It has been established that in the Asian part of Russia in *Dermacentor* genus ticks the *R. raoultii*, first described in 1999 and included in the TSF group, are widely spread [12]. This pathogen was initially found in the ticks *Dermacentor nuttalli*

КПЛ [12]. Данный патоген изначально найден в клещах *Dermacentor nuttalli* и *Rhipicephalus pumilio* в Сибири и Астраханской области, позднее выявлен во многих странах, преимущественно в клещах рода *Dermacentor* [4, 12, 13].

В настоящее время выявлено и описано порядка нескольких десятков доказанных случаев заболевания, вызванного *R. raoultii* [6, 14, 15]. Так, в Китае ДНК *R. raoultii* обнаружена в клинических образцах от пациентов, госпитализированных после присасывания клещей [14, 15]. Кроме того, возможная роль *R. raoultii* как этиологического агента клещевых риккетсиозов показана в ряде работ европейских и российских ученых, например, в крови пациентов в Восточной Германии, Польше, Франции и России выявлены антитела к антигенам *R. raoultii* [16–19]. В исследованиях, проведенных во Франции, Испании, Венгрии, Турции и России, ДНК *R. raoultii* обнаружена в клещах, снятых с пациентов с синдромом TIBOLA [13, 16, 19–21].

Первые случаи выявления ДНК *R. raoultii* у пациентов в Новосибирской области (НСО) описаны в 2016 г. [22]. Тем не менее особенности клинических проявлений риккетсиозов, вызванных *R. raoultii*, у пациентов в Западно-Сибирском регионе мало изучены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клинко-лабораторных особенностей клещевых риккетсиозов, в том числе риккетсиоза, вызванного *R. raoultii*, у взрослых жителей Новосибирской области и генетическая характеристика выявленных изолятов риккетсий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии отбора: наличие в анамнезе присасывания или напоздания клеща и/или эпизода выезда в лесную зону с последующим появлением лихорадки от 37.0 °C и выше и добровольное согласие пациента. В период с апреля по сентябрь 2016–2017 гг. обследованы 665 чел., госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

Всем больным проведено комплексное клинко-лабораторное обследование. Оценивали клинические симптомы на догоспитальном этапе и в стационаре, на фоне проводимой антибактериальной терапии (доксициклин перорально 100 мг в сутки или цефтриаксон 2 г в сутки внутримышечно в течение 5–10 дней). Исследование гемограммы проводили с помощью анализатора «Гемалайт» (Dixon, Россия), биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ) — с использованием анализатора LABIO 300 (Mindray, КНР).

and *Rhipicephalus pumilio* in Siberia and the Astrakhan Region; later it was found in many countries, and mainly in ticks of the *Dermacentor* genus [4, 12, 13].

Currently, about several tens of proven cases of the disease caused by *R. raoultii* have been identified and described [6, 14, 15]. Thus, in China, the *R. raoultii* DNA was found in clinical samples from patients hospitalized after tick attack [14, 15]. In addition, the possible role of *R. raoultii* as an etiological agent of tick-borne rickettsioses has been shown in a number of works by European and Russian scientists, for example, antibodies to *R. raoultii* antigens were found in the blood of patients in East Germany, Poland, France, and Russia [16–19]. In studies conducted in France, Spain, Hungary, Turkey, and Russia the *R. raoultii* DNA was found in ticks taken from patients with TIBOLA syndrome [13, 16, 19–21].

The first cases of the *R. raoultii* DNA detection in patients in the Novosibirsk Region were described in 2016 [22]. Nevertheless, the characteristic clinical manifestations of rickettsioses caused by *R. raoultii* in patients in the West Siberian Region are poorly understood.

AIM OF THE RESEARCH

Determination of clinical and laboratory manifestation of tick-borne rickettsioses, including rickettsiosis caused by *R. raoultii*, in adult residents of the Novosibirsk Region, and genetic characteristics of the identified rickettsia isolates.

MATERIALS AND METHODS

Selection criteria: a history of tick attack or crawling, and/or an episode of visiting the forest zone followed by the fever of 37.0°C and above, and the patient's voluntary consent. In the period from April to September 2016–2017, 665 individuals hospitalized to Novosibirsk Infectious Clinical Hospital No. 1 were examined.

All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. The assessment of clinical symptoms was performed at the prehospital and hospital stages, along with the antibacterial therapy (doxycycline orally 100 mg per day, or ceftriaxone 2 g per day in IM injections for 5–10 days). The hemogram was assessed using the Hemalite analyzer (Dixon, Russia), the biochemical blood test (ALT, AST) was performed using the LABIO 300 analyzer (Mindray, China).

The presence of rickettsial DNA was determined by PCR method using genus-specific primers, fol-

Методом ПЦР с использованием родоспецифичных праймеров определяли наличие ДНК риккетсий с последующим секвенированием полученных ПЦР-фрагментов. Образцы крови, спинномозговой жидкости и соскоба кожи с места присасывания клеща брали в первые 1–2 дня после госпитализации больных и перед началом антибактериальной терапии. От каждого пациента (273 — в 2016 г., 392 — в 2017 г.) получено по 5 мл крови с использованием пробирок Vacuette с ЭДТА (Greiner Bio-One, Австрия), от 141 больного (из них 44 — в 2016 г., 80 — в 2017 г.) — образцы спинномозговой жидкости (СМЖ) по 1–2 мл. Также у 18 чел. взят соскоб с места присасывания клеща, у одного пациента — с двух первичных аффектов.

Образцы крови (5 мл) центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин для получения четкой границы между плазмой и эритроцитарной фракцией крови. Затем плазму крови переносили в отдельную пробирку и центрифугировали при 12 000 об./мин в течение 10 мин. К полученным осадкам добавляли по 100 мкл лейкоцитарной фракции — белого слоя, находящегося между плазмой и эритроцитарной фракцией крови. Затем к полученным суспензиям добавляли по 200 мкл лизирующего буфера (4 М гуанидин тиоцианата; 0.1 М Трис-НCl pH 6.4; 0.045 М ЭДТА pH 8.0; 1.3% Тритон X-100), перемешивали и инкубировали при 65 °C в течение 10 мин.

Суммарную ДНК выделяли из 100 мкл ликвора и кожного биоптата с использованием наборов «Проба НК» согласно инструкции. Выявление ДНК риккетсий проводили методом двухраундовой ПЦР с использованием праймеров из области гена цитратсинтазы *gltA* с последующим секвенированием ПЦР-фрагментов. Для ряда положительных образцов определены нуклеотидные последовательности фрагментов генов 16S rRNA, *ompA* и *ompB*, как было описано ранее [23].

Статистическую обработку данных проводили, используя программы Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых параметрических показателей (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность различий устанавливали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни (U -критерий) и Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ДНК риккетсий обнаружена в клинических образцах у 37 чел. (5.6 % от числа всех обследуемых), из них положительных на риккетсии 29 образцов крови, 5 образцов СМЖ, 2 образца соско-

lowed by sequencing of the resulting PCR fragments. Samples of blood, cerebrospinal fluid and skin scrapings from the tick's bite site were taken in the first 1–2 days after hospitalization of patients and before antibacterial therapy start. From each patient (273 — in 2016, 392 — in 2017) the 5 ml blood sample was obtained using Vacuette tubes with EDTA (Greiner Bio-One, Austria); from each of 141 patients (44 of them — in 2016, 80 — in 2017) — the 1–2 ml sample of cerebrospinal fluid (CSF). Also in 18 individuals a skin scraping was taken from the tick's bite site, in one patient — from two eschars.

Blood samples (5 ml) were centrifuged at 2000 rpm for 10 min to obtain a distinct boundary between plasma and erythrocyte fraction of blood. Then the blood plasma was transferred to a separate tube and centrifuged at 12 000 rpm for 10 min. To the resulting precipitates, 100 μ l of leukocyte fraction — a white layer located between plasma and erythrocyte fraction of blood — was added. Then 200 μ l of lysis buffer (4 M guanidine thiocyanate; 0.1 M Tris-HCl pH 6.4; 0.045 M EDTA pH 8.0; 1.3% Triton X-100) were added to the obtained suspensions, then mixed and incubated at 65°C for 10 min.

Total DNA was isolated from 100 μ l of cerebrospinal fluid and skin biopsy using the PROBA NK kits according to the instructions. The rickettsial DNA was detected by nested PCR method using primers from the *gltA* citrate synthase gene, followed by sequencing of the PCR fragments. For a number of positive samples, the nucleotide sequences of 16S rRNA, *ompA*, and *ompB* gene fragments were determined, as described previously [23].

Statistical data processing was performed using Statistica 6.0 and Microsoft Office Excel programs in Windows XP operating environment. The proportions, mean values of the studied parametric indicators (M) and standard deviation (σ) were determined. The significance of differences was established using the nonparametric Mann-Whitney (U -test) and Pearson (χ^2) tests. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Rickettsial DNA was found in clinical samples from 37 individuals (5.6% of all subjects), of which positive for rickettsiae were 29 blood samples, 5 samples of CSF, 2 samples of skin scrapings, 1 sample of blood and CSF, and 1 sample of blood and skin scraping. Among them, the DNA of *R. sibirica* was found in 14 patients, of *R. raoultii* — in 15 patients, in one case — of *Candidatus R. tarasev-*

ба кожи, 1 образец крови и СМЖ и 1 образец крови и соскоба. Среди них ДНК *R. sibirica* обнаружена у 14 пациентов, ДНК *R. raoultii* — у 15 пациентов, в одном случае — ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*», у 7 пациентов — ДНК других видов риккетсий из группы КПЛ.

У 5 чел. в СМЖ определялась ДНК *R. raoultii*, что составляет 4% от всех положительных по риккетсиям образцов, и у одного пациента в СМЖ выявлялась ДНК *R. sibirica*. При исследовании 19 образцов соскобов кожи из места первичного аффекта после укуса клеща ДНК различных видов риккетсий обнаружена у трех пациентов (*R. sibirica*, *R. raoultii* и «*Candidatus R. tarasevichiae*»).

Для дальнейших исследований, на основании типирования выявленных образцов риккетсий, пациентов разделили на две группы. В первую группу включены 15 пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. raoultii*, что составило 2.3 % от всех обследованных, или 40.5 % больных с положительными на риккетсиоз образцами. Во вторую группу вошли 14 пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, что составило 2.1 % от всех обследованных лиц, или 37.8 % больных с положительными на риккетсиоз образцами (табл. 1).

Среди больных двух групп было 11 женщин и 18 мужчин. Возраст пациентов в группах колебался от 18 до 89 лет (в среднем 48.8 ± 17.3 года). Половой состав в сравниваемых группах оказался одинаковым. В 1-й группе средний возраст пациентов составил 52.1 ± 4.8 года, во второй 48.3 ± 4.7 года.

Ретроспективный анализ показал, что в первую группу вошли пациенты после присасывания клещей или посещения эпидемиологически неблагополучных районов НСО, окрестностей Новосибирска и Горного Алтая (9, 4 и 2 пациента соответственно). Вторую группу составили пациенты только после присасывания клещей или посещения неблагополучных районов НСО и Горного Алтая (12 и 2 пациента соответственно).

Анализ сезонности риккетсиозов показал, что большинство больных с *R. raoultii* поступали в стационар в мае с последующим снижением выявленных случаев в июне и июле. Напротив, для риккетсиоза, вызванного *R. sibirica*, наблюдались два пика выявляемости — апрель и июнь, со снижением в мае. Госпитализация больных с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, продолжалась вплоть до сентября, в то время как с *R. raoultii* — только до июля включительно (рис. 1).

В группе пациентов с *R. raoultii* у 5 чел. факт присасывания клеща не установлен; у остальных длительность инкубационного периода варьировала от 1 до 23 дней, составив в среднем 10.9 ± 7.2

ichiae, in 7 patients — of other rickettsiae from the TSF group.

In 5 individuals the DNA of *R. raoultii* was determined in CSF, which is 4% of all rickettsia positive samples, and in one patient, the DNA of *R. sibirica* was detected in CSF. In the study of 19 samples of skin scrapings from the eschar after a tick bite, the DNA of various types of rickettsiae was found in three patients (*R. sibirica*, *R. raoultii* and *Candidatus R. tarasevichiae*).

For further research, based on typing of the identified rickettsia samples, the patients were divided into two groups. The first group included 15 patients with rickettsiosis caused by *R. raoultii*, which accounted for 2.3% of all examined, or 40.5% of patients with samples positive for rickettsiosis. The second group included 14 patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, which amounted to 2.1% of all examined individuals, or 37.8% of patients with samples positive for rickettsiosis (Table 1).

There were 11 women and 18 men among the patients of two groups. The age of the patients in these groups ranged from 18 to 89 years (48.8 ± 17.3 years on average). The gender composition of the compared groups was identical. In the 1st group, the average age of patients was 52.1 ± 4.8 years, in the second — 48.3 ± 4.7 years.

A retrospective analysis showed that the first group included patients after tick attack or visiting epidemiologically unfavorable areas of the Novosibirsk Region, surroundings of Novosibirsk and Gorny Altai (9, 4 and 2 patients respectively). The second group consisted of patients only after tick attack or visiting unfavorable areas of the Novosibirsk Region and Gorny Altai (12 and 2 patients respectively).

The analysis of the seasonality of rickettsioses showed that the majority of patients with *R. raoultii* were admitted to the hospital in May with a subsequent decrease in the number of cases in June and July. On the contrary, in rickettsiosis caused by *R. sibirica*, two peaks of detection were observed — April and June, with a decrease in May. Hospitalization of patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica* lasted until September, while those with *R. raoultii* — only until July (Fig. 1).

In 5 patients of the *R. raoultii* group the fact of tick attack was not established; in the rest the duration of the incubation period varied from 1 to 23 days, averaging 10.9 ± 7.2 days. It should be noted that 2 patients with *R. raoultii* had a short incubation period of the disease which lasted 1 day. In the group of

Таблица 1. Клинические показатели у больных риккетсиозами**Table 1.** Clinical parameters in patients with rickettsioses

Показатели / Parameters	1-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. raoultii</i>) 1 st group (patients with <i>R. raoultii</i> rickettsiosis) (n = 15)		2-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. sibirica</i>) 2 nd group (patients with <i>R. sibirica</i> rickettsiosis) (n = 14)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Инкубационный период / Incubation period:				
1–7 дней / 1–7 days	1	6.7	6	42.9
8 дней и более / 8 days and more	9	60.0	6	42.9
неизвестен* / unknown*	5	33.3	2	14.2
Лихорадка / Fever:				
высокая / high ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	5	33.3	11	78.6
умеренная / moderate ($38\text{--}38.9^{\circ}\text{C}$)	7	46.7	3	21.4
субфебрильная / low-grade ($37\text{--}37.9^{\circ}\text{C}$)	3	20.0	—	—
Интоксикационный синдром Intoxication syndrome	15	100.0	14	100.0
Головная боль / Headache	13	86.7	14	100.0
Артралгии** / Arthralgia**	0	0.0	5	35.7
Миалгии / Myalgia	7	46.7	8	57.1
Слабость / Weakness	15	100.0	14	100.0
Первичный аффект** / Eschar**	3	20.0	10	75.8
Экзантема** / Exanthema**	2	13.3	11	71.4
Лимфаденопатия / Lymphadenopathy	4	26.7	7	50.0
Менингеальный синдром Meningeal syndrome	7	46.7	4	28.6
Лейкопения / Leukopenia	3	20.0	3	21.4
Тромбоцитопения** / Thrombocytopenia**	4	26.7	7	50.0

* Факт присасывания клеща отрицается.
The fact of tick attack is denied.

** Достоверность различий, $p < 0.05$.
Significance of differences, $p < 0.05$.

дня. Следует отметить, что у 2 больных с *R. raoultii* наблюдался короткий инкубационный период заболевания, который составил 1 сутки. В группе пациентов с *R. sibirica* продолжительность инкубационного периода составила от 2 до 13 дней, в среднем 7.6 ± 3.3 дня; 2 пациента факт присасывания клеща отрицали. Тем не менее продолжительность инкубационного периода в сравниваемых группах не отличалась ($p > 0.05$).

Заболевание у всех больных риккетсиозами начиналось остро с повышения температуры тела. Высокая температура тела ($>39^{\circ}\text{C}$) у больных второй группы регистрировалась чаще (в 78.6 % случаев), чем у больных первой группы (у 33.3 % больных) ($p < 0.05$) (см. табл. 1). В группе пациентов с *R. raoultii* лихорадочный синдром чаще представлен умеренной и субфебрильной температурой

patients with *R. sibirica*, the incubation period duration ranged from 2 to 13 days, on average 7.6 ± 3.3 days; 2 patients denied the fact of tick attack. Nevertheless, the duration of the incubation period did not differ in the compared groups ($p > 0.05$).

The disease in all patients with rickettsioses began acutely with an increase in body temperature. High fever ($>39^{\circ}\text{C}$) in patients of the second group was recorded more often (78.6% of cases) than in patients of the first group (33.3% of patients) ($p < 0.05$) (see Table 1). In the *R. raoultii* group the febrile syndrome is more often represented by moderate and low-grade fever (66.7%). The duration of the febrile period in the observed groups differed, and amounted to 3.9 ± 2.0 days in the first group and 5.6 ± 1.5 days in the second ($p < 0.05$). In both groups the in-

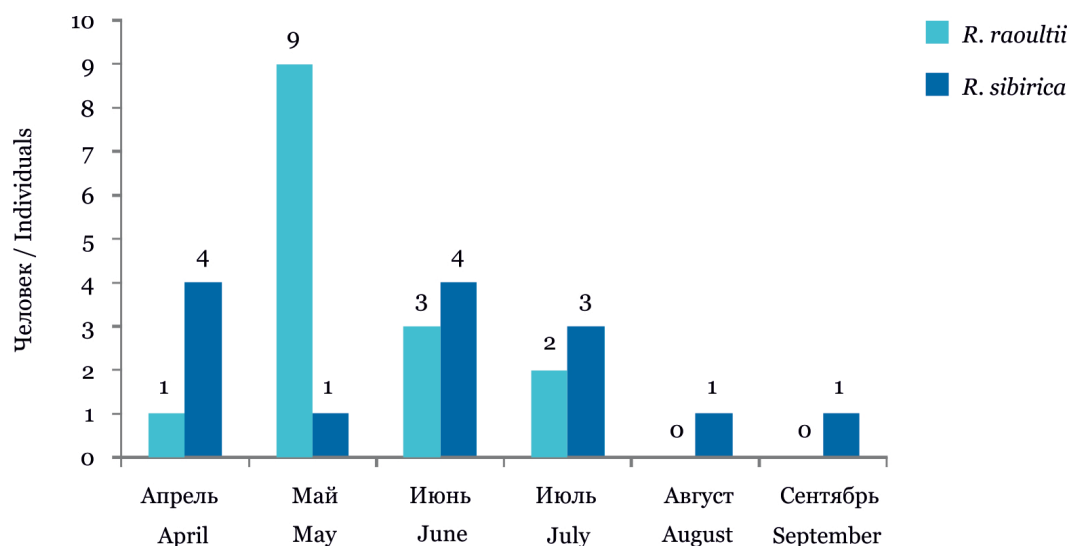


Рис. 1. Доля *R. raoultii* и *R. sibirica* по месяцам эпидемиологических сезонов 2016–2017 гг.
Fig. 1. Proportion of *R. raoultii* and *R. sibirica* by months of the 2016–2017 epidemic seasons

(66.7 %). Длительность лихорадочного периода в наблюдаемых группах отличалась и составляла 3.9 ± 2.0 сут в первой группе и 5.6 ± 1.5 сут — во второй ($p < 0.05$). Интоксикационный синдром наблюдался у всех без исключения больных в обеих группах, у большинства отмечались головная боль, слабость (см. табл. 1). У 3 пациентов пожилого возраста из 1-й группы с сопутствующей патологией (ИБС, стенокардия, сахарный диабет типа 2, субкомпенсированный) заболевание протекало в тяжелой форме, на фоне лихорадки максимально до $39.6\text{--}40^\circ\text{C}$, с проявлением от умеренной до сильной головной боли, тремором, заторможенностью и болями в шее при движении. В целом в группе пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. raoultii*, заболевание протекало в легкой, средней и тяжелой форме в 26.7, 53.3 и 20 % случаев соответственно. У больных с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, в основном отмечена средне-тяжелая форма заболевания (57.2 %), а легкая и тяжелая составляли по 21.4 % соответственно.

Артралгия отмечалась у 35.7 % больных 2-й группы, она оказалась не характерной для больных 1-й группы. Миалгия наблюдалась практически у каждого второго пациента в обеих группах. У лиц с риккетсиозом, вызванными *R. sibirica*, чаще обнаруживались первичный аффект и пятнисто-папулезная экзантема (71.4 и 75.8 % соответственно), в то время как у пациентов с *R. raoultii* экзантема отмечена в единичных случаях (13.3 %), первичный аффект — только у 20 % больных ($p < 0.05$). В обеих группах больных сыпь появлялась на 2–4-й день болезни, носила пятнисто-папулезный характер и имела типичную локализацию на туловище и конечностях.

toxication syndrome was observed in all patients without exception — most of them had headache and weakness (see Table 1). In 3 elderly patients from the group 1 with concomitant pathology (coronary heart disease, angina pectoris, type 2 diabetes mellitus, subcompensated), the disease proceeded in a severe form, and was accompanied by high fever up to $39.6\text{--}40^\circ\text{C}$ max., with the manifestations of moderate to severe headache, tremors, retardation and neck pain on movement. In general, in the group of patients with rickettsiosis caused by *R. raoultii*, the disease's course was mild, moderate and severe in 26.7, 53.3 and 20% of cases respectively. In patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, a moderate form of the disease was mainly noted (57.2%), mild and severe being 21.4% each.

Arthralgia was observed in 35.7% of patients of group 2; it was not typical for patients in group 1. Myalgia was observed in almost every second patient in both groups. In individuals with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, an eschar and maculopapular exanthema were more often found (71.4 and 75.8% respectively), while in patients with *R. raoultii*, exanthema was observed in isolated cases (13.3%), eschar was only in 20% of patients ($p < 0.05$). In both groups of patients, the rash appeared on the 2nd–4th day of illness, had a maculopapular character and typical localization on the trunk and extremities. In patients with rickettsiosis caused by *R. sibirica*, in two cases a rash with a hemorrhagic component was noted, it persisted for a long time. In other patients, it disappeared completely by the end of the first week in both groups. Interestingly, the regional lymphadenitis was found in half of the patients with rickettsiosis

У пациентов с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, в двух случаях отмечена сыпь с геморрагическим компонентом, она долго сохранялась. У остальных больных она исчезала бесследно во всех группах к концу первой недели. Интересным является тот факт, что регионарный лимфаденит отмечен у половины наблюдавшихся больных с риккетсиозом, вызванным *R. sibirica*, и только у каждого четвертого пациента с *R. raoultii*. Таким образом, при риккетсиозе, вызванном *R. raoultii*, основными клиническими признаками болезни являются умеренная или субфебрильная лихорадка и умеренно выраженный интоксикационный синдром. Входящие в основную триаду симптомов риккетсиоза, вызываемого *R. sibirica*, первичный аффе́кт, регионарный лимфаденит и пятнисто-папулезная экзантема у пациентов 1-й группы встречаются редко.

У 46.7 % пациентов с *R. raoultii* и 28.4 % с *R. sibirica* на высоте лихорадки до 39 °C отмечались головная боль и менингеальный симптом в виде ригидности затылочных мышц; по результатам анализа СМЖ у всех больных воспалительных изменений в ликворе не обнаружено, т. е. отмечены явления менингизма. Интересным является тот факт, что ДНК *R. raoultii* обнаружена в СМЖ у 4 (26.7 %) пациентов с наличием синдрома менингизма, ДНК *R. sibirica* — в СМЖ лишь одного больного. Менингеальный синдром был кратковременным, развился на 2-е сутки заболевания на фоне лихорадки и проявлялся сильной головной болью и болями в шее при движении. Менингеальные симптомы регрессировали через сутки. Таким образом, имел место факт присутствия в ликворе микробных тел без явного воспаления мозговых оболочек. Такой феномен в инфектологии известен, например, в отношении менингококковой инфекции — при ее генерализованных формах менингококки могут присутствовать в ликворе без развития плеоцитоза, что, вероятно, связано с иммунными механизмами (нет ответа на клеточном уровне при попадании возбудителя в какую-либо ткань или орган, в данном случае в центральную нервную систему) [24].

В гемограмме у 80 % больных 1-й группы отмечали нормальное количество лейкоцитов, у 20 % больных — лейкопению, лейкоцитоз отсутствовал (табл. 2). Во 2-й группе данные показатели были сравнимы с таковыми в первой: 21.4 % больных с лейкопенией, у остальных нормальное содержание лейкоцитов. Уровень эритроцитов, гемоглобина находился в пределах нормальных значений. Тромбоцитопения отмечалась в группах пациентов с *R. raoultii* и *R. sibirica* в 26.7 и

caused by *R. sibirica*, and only in every fourth patient with *R. raoultii*. Thus, in rickettsiosis caused by *R. raoultii*, the main clinical signs of the disease are moderate or low-grade fever and a moderately expressed intoxication syndrome. The eschar, regional lymphadenitis and maculopapular exanthema being a part of the main triad of rickettsiosis' symptoms caused by *R. sibirica*, are rare in patients of the group 1.

In 46.7% of patients with *R. raoultii* and 28.4% with *R. sibirica*, the fever up to 39°C with a headache and a meningeal symptom in the form of a stiff neck were noted; according to the results of CSF analysis, no inflammatory changes in the cerebrospinal fluid were found in all patients, i.e., the phenomena of meningism were noted. It is of interest, that the *R. raoultii* DNA was found in CSF in 4 (26.7%) patients with meningism syndrome, and the *R. sibirica* DNA — in CSF of only one patient. Meningeal syndrome was short-term, developed on the 2nd day of the disease, accompanied the fever and manifested itself by a severe headache and neck pain on movement. Meningeal symptoms regressed within 24 hours. Thus, the fact of the microbial bodies' presence in the cerebrospinal fluid without obvious inflammation of the meninges have taken place. Such a phenomenon in infectology is known, for example, in relation to meningococcal infection — with its generalized forms, meningococci can be present in the cerebrospinal fluid without the development of pleocytosis, which is probably associated with immune mechanisms (no cell response to the pathogen entering any tissue or organ, in this case — the central nervous system) [24].

In 80% of patients of the 1st group the hemogram showed normal number of leukocytes, in 20% — leukopenia; leukocytosis was absent (Table 2). In the 2nd group, these indicators were comparable to those of the first one: 21.4% of patients had leukopenia, the rest — normal leukocyte count. The counts of erythrocytes, hemoglobin were within the normal range. Thrombocytopenia was observed in the *R. raoultii* and *R. sibirica* groups in 26.7 and 50% of cases respectively; platelet count indices did not differ significantly and amounted to 180.8 ± 71 and $155 \pm 60.6 \cdot 10^9/l$ respectively. An increase in ALT activity was found in patients of the *R. sibirica* group ($p < 0.05$) (see Table 2). The increase in ALT did not exceed a threefold value of the norm, the relief of the hepatitis symptom occurred by the beginning of the second week of the disease.

Antibacterial therapy was performed with ceftriaxone and doxycycline. The duration of treatment

Таблица 2. Лабораторные показатели у больных риккетсиозами**Table 2.** Laboratory parameters in patients with rickettsioses

Показатели / Parameters	1-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. raoultii</i>) 1 st group (patients with <i>R. raoultii</i> rickettsiosis) (n = 15)	2-я группа (пациенты с риккетсиозом, вызванным <i>R. sibirica</i>) 2 nd group (patients with <i>R. sibirica</i> rickettsiosis) (n = 14)
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л Leukocytes, · 10 ⁹ /l	5.4 ± 1.3	5.8 ± 2.2
Эритроциты, · 10 ¹² /л Erythrocytes, · 10 ¹² /l	4.46 ± 0.5	4.6 ± 0.7
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	139.7 ± 14.5	134.5 ± 30
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	0.51 ± 0.8	0.58 ± 1.0
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %: палочкоядерные / stab сегментоядерные / segmented	2.0 ± 4.4 72.1 ± 12.0	4.6 ± 6.6 67.5 ± 13
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	17.7 ± 9	22.7 ± 14.5
Моноциты, % / Monocytes, %	6.7 ± 2.4	5.2 ± 3.0
Тромбоциты*, · 10 ⁹ /л Platelets*, · 10 ⁹ /l	180.8 ± 71	155.0 ± 60.6
АЛТ*, Ед./л ALT*, Unit/l	34.5 ± 32	104.8 ± 158
АСТ*, Ед./л AST*, Unit/l	33.3 ± 23	89.4 ± 129

* Достоверность различий, $p < 0.05$.Significance of differences, $p < 0.05$.

50 % случаев соответственно; показатели уровня тромбоцитов достоверно не отличались и составили 180.8 ± 71 и $155 \pm 60.6 \cdot 10^9$ /л соответственно. Повышение активности АЛТ выявлено у больных группы *R. sibirica* ($p < 0.05$) (см. табл. 2). Увеличение АЛТ не превышало трехкратного значения нормы, купирование признака гепатита происходило к началу второй недели заболевания.

Антибактериальную терапию проводили цефтриаксоном и доксициклином. Длительность лечения составила в среднем 6.7 ± 2.0 и 6.6 ± 1.7 дня в группах 1 и 2 соответственно.

Помимо *R. sibirica* и *R. raoultii*, наблюдались единичные случаи выявления ДНК риккетсий других видов. Обследована больная 30 лет, которая поступила с жалобами на повышение температуры тела до 37.8°C , озноб, слабость, разбитость. Инкубационный период от момента присасывания клеща до начала симптоматики составил 12 дней. Заболевание развивалось постепенно, через несколько дней после присасывания клеща под левой лопаткой появилась умеренно болезненная эритема диаметром 2.5 см. Она представляла собой розовое пятно на приподнятом основании, в центральной части пятна находилась геморрагическая корочка темно-коричневого цвета диаметром 3–4 мм. Дальнейшая эволюция эритемы проявлялась угасанием воспалительной окраски и уменьшением отека, завершаясь на восьмой день точечной поверхностной атрофией

averaged 6.7 ± 2.0 and 6.6 ± 1.7 days in the groups 1 and 2 respectively.

Apart from *R. sibirica* and *R. raoultii*, the isolated cases of other rickettsia species' DNA detection were observed. A 30-year-old female patient with complaints of fever up to 37.8°C , chills, weakness, tiredness was examined on admission. The incubation period from the moment of tick attack to the onset of symptoms was 12 days. The disease developed gradually, a few days after the tick attack under the left shoulder blade, moderately painful erythema 2.5 cm in diameter appeared. It was a pink spot on a raised base, in the central part of the spot there was a dark brown hemorrhagic crust 3–4 mm in diameter. Further evolution of the erythema was manifested by the extinction of the inflammatory color and a decrease in edema, ending on the eighth day with a superficial punctate atrophy at the site of the sloughed crust. A negative ELISA result for tick-borne borreliosis was obtained. In the skin scraping from the tick's bite site the DNA of *Candidatus R. tarasevichiae*, a species belonging to the *R. canadensis* group, was found [4, 10]. Along the seven-day course of antibacterial therapy with ceftriaxone, the fever duration was 4 days. She was discharged with recovery.

The possibility of infection in humans with *Candidatus R. tarasevichiae* has been described previously. In 2012, in China, when examining 250 pa-

на месте отторгнувшейся корочки. Получен отрицательный результат ИФА на клещевой боррелиоз. В соскобе кожи из места присасывания обнаружена ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*», вид, входящий в группу *R. canadensis* [4, 10]. Длительность лихорадки составила 4 дня на фоне антибактериальной терапии цефтриаксоном в течение 7 дней. Выписана с выздоровлением.

Возможность инфицирования людей «*Candidatus R. tarasevichiae*» была описана и ранее. В 2012 г., в Китае, при обследовании 250 больных, госпитализированных с лихорадкой после присасывания иксодовых клещей, при исследовании проб крови и кожных биоптатов у 5 чел. была выявлена ДНК «*Candidatus R. tarasevichiae*» [25]. Также у больных с клиникой клещевых риккетсиозов из Алтайского края с использованием ИФА выявлены IgM- и IgG-антитела к «*Candidatus R. tarasevichiae*», что может свидетельствовать о возможной патогенности данных риккетсий [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетический анализ ДНК риккетсий показал, что в клинических образцах пациентов с лихорадкой и присасыванием клеща в анамнезе на территории Новосибирской области и Алтайского края в эпидемических сезонах 2016–2017 гг. выявляются *R. sibirica*, *R. raoultii*, «*Candidatus R. tarasevichiae*», другие виды и генотипы риккетсий из группы КПЛ.

Установлено, что риккетсиоз, вызванный *R. raoultii*, не имеет патогномоничных специфических признаков, хотя есть симптомы, позволяющие предположить диагноз, такие как наличие лихорадки, преимущественно умеренно выраженной или субфебрильной, интоксикации в виде слабости, головной боли, в том числе с признаками менингизма, миалгий. Редко встречаются первичный аффе́кт, регионарный лимфаденит и пятнисто-папулезная сыпь, характерные для риккетсиоза, вызванного *R. sibirica*.

Следует отметить, что в настоящее время лабораторные тест-системы для выявления антител против *R. raoultii* и *R. sibirica* в Новосибирской области не используются, поэтому лабораторно диагноз риккетсиоза подтвердить не представляется возможным. Постановка диагноза осуществляется только на основании эпидемиологических (присасывание клеща в анамнезе либо пребывание в местности, неблагополучной по риккетсиозам) и клинических признаков (первичный аффе́кт, региональный лимфаденит, сыпь). Однако характерные для риккетсиозов перечисленные признаки появляются далеко не у

пациентов, hospitalized with fever after ixodid tick attack, on assessing blood samples and skin biopsies, in 5 individuals the DNA of *Candidatus R. tarasevichiae* was identified [25]. Also, in patients with the clinic of tick-borne rickettsioses from the Altai Territory, using ELISA, the IgM and IgG antibodies to *Candidatus R. tarasevichiae* were detected, which may indicate the possible pathogenicity of these rickettsiae [26].

CONCLUSION

Molecular genetic analysis of the rickettsial DNA showed that in clinical samples of patients with fever and a history of tick attack in the Novosibirsk Region and Altai Territory in 2016–2017 epidemic seasons *R. sibirica*, *R. raoultii*, *Candidatus R. tarasevichiae*, and other species and genovariants of rickettsiae from the TSF group are identified.

It was established that rickettsiosis caused by *R. raoultii* does not have specific pathognomonic signs, although there are symptoms that suggest the diagnosis, such as the presence of fever, mainly moderate or low-grade, intoxication in the form of weakness, headache, including that with signs of meningism, myalgia. An eschar, regional lymphadenitis, and maculopapular eruptions, characteristic of *R. sibirica* rickettsiosis, are rare.

It should be noted that currently the laboratory test systems for detecting antibodies against *R. raoultii* and *R. sibirica* are not used in the Novosibirsk Region, therefore, the diagnosis of rickettsiosis cannot be documented. The diagnosis is made only on the basis of epidemiological (a history of tick attack or being in a contamination zone) and clinical signs (an eschar, regional lymphadenitis, rash). However, the listed symptoms characteristic of rickettsioses do not appear in all patients, which leads to difficulties in diagnosis. In such cases, tick-borne rickettsiosis is difficult to differentiate from the febrile form of tick-borne encephalitis, ixodic tick-borne borreliosis and other tick-borne infections; therefore, the detection of rickettsial DNA in clinical samples by PCR is important for rapid diagnosis, and its verification, and the administration of rational therapy [4].

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

Acknowledgments. The study was supported by the Project of the Program of Basic Scientific Researches of the State Academies of Sciences for 2013–2020 No. AAAA-A17-117020210027-9.

всех заболевших, что приводит к сложностям в диагностике. В таких случаях клещевой риккетсиоз трудно дифференцировать от лихорадочной формы клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов и других клещевых инфекций, поэтому выявление ДНК риккетсий в клинических образцах методом ПЦР важно для быстрой диагностики и верификации диагноза и назначения рациональной терапии [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 18 (4). P. 719–756.
2. Brites-Neto J., Duarte K.M., Martins T.F. Tick-borne infections in human and animal population worldwide // *Vet. World.* 2015. Vol. 8(3). P. 301–315.
3. Beati L., Meskini M., Thiers B. et al. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks // *Int. J. Syst. Evol. Bacteriol.* 1997. Vol. 47 (2). P. 548–554.
4. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C. et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach // *Clin. Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 26 (4). P. 657–702.
5. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2006. Vol. 56 (7). P. 1673–1675.
6. Oteo J.A., Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe // *Ticks Tick-Borne Dis.* 2012. Vol. 3 (5–6). P. 271–278.
7. Palomar A.M., Portillo A., Santibáñez P. et al. Genetic characterization of *Candidatus Rickettsia vini*, a new rickettsia amplified in ticks from La Rioja, Spain // *Ticks Tick-Borne Dis.* 2012. Vol. 3 (5–6). P. 319–321.
8. Anstead C.A., Chilton N.B. Detection of a novel *Rickettsia* (Alphaproteobacteria: Rickettsiales) in rotund ticks (*Ixodes kingi*) from Saskatchewan, Canada // *Ticks Tick-Borne Dis.* 2013. Vol. 4 (3). P. 202–206.
9. Kurtti T.J., Felsheim R.F., Burkhardt N.Y. et al. *Rickettsia buchneri* sp. nov., a rickettsial endosymbiont of the blacklegged tick *Ixodes scapularis* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2015. Vol. 65 (3). P. 965–970.
10. Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D. Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species // *Infect. Genet. Evol.* 2014. Vol. 25. P. 122–137.
11. Granitov V., Shpynov S., Beshlebova O. et al. New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study // *Microbes Infect.* 2015. Vol. 17 (11–12). P. 862–865.
12. Rydkina E., Roux V., Fetisova N. et al. New *Rickettsiae* in ticks collected in territories of the former Soviet Union // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. Vol. 5 (6). P. 811–814.
13. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I. et al. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование поддержано проектом Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг. № АААА-А17-117020210027-9.

REFERENCES

1. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. (2005). Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin. Microbiol. Rev.*, 18 (4), 719–756.
2. Brites-Neto J., Duarte K.M., Martins T.F. (2015). Tick-borne infections in human and animal population worldwide. *Vet. World*, 8(3), 301–315.
3. Beati L., Meskini M., Thiers B. et al. (1997). *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. *Int. J. Syst. Evol. Bacteriol.*, 47 (2), 548–554.
4. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C. et al. (2013). Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin. Microbiol. Rev.*, 26 (4), 657–702.
5. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. (2006). *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 56 (7), 1673–1675.
6. Oteo J.A., Portillo A. (2012). Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 3 (5–6), 271–278.
7. Palomar A.M., Portillo A., Santibáñez P. et al. (2012). Genetic characterization of *Candidatus Rickettsia vini*, a new rickettsia amplified in ticks from La Rioja, Spain. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 3 (5–6), 319–321.
8. Anstead C.A., Chilton N.B. (2013). Detection of a novel *Rickettsia* (Alphaproteobacteria: Rickettsiales) in rotund ticks (*Ixodes kingi*) from Saskatchewan, Canada. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 4 (3), 202–206.
9. Kurtti T.J., Felsheim R.F., Burkhardt N.Y. et al. (2015). *Rickettsia buchneri* sp. nov., a rickettsial endosymbiont of the blacklegged tick *Ixodes scapularis*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 65 (3), 965–970.
10. Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D. (2014). Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species. *Infect. Genet. Evol.*, 25, 122–137.
11. Granitov V., Shpynov S., Beshlebova O. et al. (2015). New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study. *Microbes Infect.*, 17 (11–12), 862–865.
12. Rydkina E., Roux V., Fetisova N. et al. (1999). New *Rickettsiae* in ticks collected in territories of the former Soviet Union. *Emerg. Infect. Dis.*, 5 (6), 811–814.
13. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I. et al. (2008). *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 58 (7), 1635–1639.

- Russia // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2008. Vol. 58 (7). P. 1635–1639.
14. Jia N., Zheng Y.-C., Ma L. et al. Human infections with *Rickettsia raoultii*, China // Emerg. Infect. Dis. 2014. Vol. 20 (5). P. 866–868.
 15. Li H., Zhang P.-H., Huang Y. et al. Isolation and identification of *Rickettsia raoultii* in human cases: a surveillance study in 3 medical centers in China // Clin. Infect. Dis. 2018. Vol. 66 (7). P. 1109–1115.
 16. Parola P., Rovey C., Rolain J.M. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses // Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15 (7). P. 1105–1108.
 17. Switaj K., Chmielewski T., Borkowski P., Tylewska-Wierzbanska S., Olszynska-Krowicka M. Spotted fever rickettsiosis caused by *Rickettsia raoultii* — case report // Przegl. Epidemiol. 2012. Vol. 66 (2). P. 347–350.
 18. Wölfel S., Speck S., Essbauer S. et al. High seroprevalence for indigenous spotted fever group rickettsiae in forestry workers from the federal state of Brandenburg, Eastern Germany // Ticks Tick-Borne Dis. 2017. Vol. 8 (1). P. 132–138.
 19. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Рудакова С.А. и др. О роли *Rickettsia raoultii* в эпидемиологии клещевых риккетсиозов в России // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2015. № 3. С. 17–21.
 20. Földvári G., Rigó K., Lakos A. Transmission of *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* by male *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* ticks to humans // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2013. Vol. 76 (3). P. 387–389.
 21. Keskin A., Bursali A., Keskin A., Tekin S. Molecular detection of spotted fever group rickettsiae in ticks removed from humans in Turkey // Ticks Tick-Borne Dis. 2016. Vol. 7 (5). P. 951–953.
 22. Иголкина Я.П., Рар В.А., Епихина Т.И. и др. Выявление ДНК *Rickettsia raoultii* и *Rickettsia sibirica* в крови и ликворе пациентов в Западной Сибири // Нац. приоритеты России. 2016. № 4 (22). С. 85–88.
 23. Igoalkina Ya.P., Rar V.A., Yakimenko V.V. et al. Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Ixodes persulcatus* / *Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia: Identification of a new *Candidatus Rickettsia* species // Infect. Genet. Evol. 2015. Vol. 34. P. 88–93.
 24. Hase R., Hosokawa N., Yaegashi M., Muranaka K. Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report and review of the literature // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2014. Vol. 25 (5). P. 249–251.
 25. Jia N., Zheng Y.C., Yiang J.F. et al. Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369 (12). P. 1178–1180.
 26. Рудаков Н.В. Риккетсии и риккетсиозы: руководство для врачей. Омск: Издат. центр Омский научный вестник, 2016. 424 с.
 14. Jia N., Zheng Y.-C., Ma L. et al. (2014). Human infections with *Rickettsia raoultii*, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 20 (5), 866–868.
 15. Li H., Zhang P.-H., Huang Y. et al. (2018). Isolation and identification of *Rickettsia raoultii* in human cases: a surveillance study in 3 medical centers in China. *Clin. Infect. Dis.*, 66 (7), 1109–1115.
 16. Parola P., Rovey C., Rolain, J.M. (2009). *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses. *Emerg. Infect. Dis.*, 15 (7), 1105–1108.
 17. Switaj K., Chmielewski T., Borkowski P., Tylewska-Wierzbanska S., Olszynska-Krowicka M. (2012). Spotted fever rickettsiosis caused by *Rickettsia raoultii* — case report. *Przegl. Epidemiol.*, 66 (2), 347–350.
 18. Wölfel S., Speck S., Essbauer S. et al. (2017). High seroprevalence for indigenous spotted fever group rickettsiae in forestry workers from the federal state of Brandenburg, Eastern Germany. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 8 (1), 132–138.
 19. Rudakov N.V., Samojlenko I.E., Rudakova S.A. et al. (2015). About the role of *Rickettsia raoultii* in the epidemiology of tick-borne rickettsioses in Russia. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 3, 17–21. In Russ.
 20. Földvári G., Rigó K., Lakos A. (2013). Transmission of *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* by male *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* ticks to humans. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 76 (3), 387–389.
 21. Keskin A., Bursali A., Keskin A., Tekin S. (2016). Molecular detection of spotted fever group rickettsiae in ticks removed from humans in Turkey. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 7 (5), 951–953.
 22. Igoalkina Y.P., Rar V.A., Epihina T.I. et al. (2016). Revealing of *Rickettsia raoultii* and *Rickettsia sibirica* DNA in blood and cerebrospinal fluid in the patients of Western Siberia. *National Priorities of Russia*, 4 (22), 85–88.
 23. Igoalkina Ya.P., Rar V.A., Yakimenko V.V. et al. (2015). Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Ixodes persulcatus* / *Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia: Identification of a new *Candidatus Rickettsia* species. *Infect. Genet. Evol.*, 34, 88–93.
 24. Hase R., Hosokawa N., Yaegashi M., Muranaka K. (2014). Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report and review of the literature. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 25 (5), 249–251.
 25. Jia N., Zheng Y.C., Yiang J.F. et al. (2013). Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. *N. Engl. J. Med.*, 369 (12), 1178–1180.
 26. Rudakov N.V. (2016). *Rickettsia* and Rickettsioses: A Guide for Doctors. *Omsk*, 424 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонова Евгения Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болез-

ABOUT THE AUTHORS

Filimonova Evgeniya Sergeevna — Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

ней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Иголкина Яна Петровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск).

Тикунова Нина Викторовна — д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной микробиологии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Новосибирск).

Бурмистрова Татьяна Германовна — заведующий 7-м отделением ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Филимонова Е.С., Краснова Е.И., Иголкина Я.П., Тикунова Н.В., Бурмистрова Т.Г., Кузнецова В.Г. Клинико-лабораторная характеристика клещевых риккетсиозов в Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 4–16.

Igolkina Yana Petrovna — Junior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

Tikunova Nina Viktorovna — Dr. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

Burmistrova Tatyana Germanovna — Head, 7th Department, City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Kuznetsova Vera Gavriilovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Filimonova E.S., Krasnova E.I., Igolkina Ya.P., Tikunova N.V., Burmistrova T.G., Kuznetsova V.G. (2020). Clinical and laboratory manifestations of tick-borne rickettsioses in the Novosibirsk Region. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 4–16.

