

ПАРАЗИТАРНАЯ СИСТЕМА БОЛЕЗНИ ЛАЙМА, СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА СООБЩЕНИЕ I. ВОЗБУДИТЕЛИ И ПЕРЕНОСЧИКИ

LYME DISEASE PARASITOSIS SYSTEM, THE STATE OF THE PROBLEM COMMUNICATION I. PATHOGENES AND VECTORS

И.С. Васильева, Р.Л. Наумов
I.S.Vasilieva, R.L.Naumov

ИМПИТМ им. Е.И. Марциновского. Малая Пироговская, 20. 119830 Москва, Россия
Martsinovsky Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine, M.Pirogovskaya, 20, 119830
Moscow, Russia

Ключевые слова: болезнь Лайма, боррелии, иксодовые клещи, зараженность
Key words: Lyme disease, borreliae, ticks, infection

РЕЗЮМЕ

В настоящем (первом) сообщении приводится обзор литературных материалов по двум компонентам паразитарной системы болезни Лайма: возбудителям — спирохетам рода *Borrelia* и переносчикам — клещам рода *Ixodes*. Обсуждаются различные аспекты взаимоотношения основных видов возбудителей и основных переносчиков в том числе вопросы, связанные с заражением переносчиков, сохранением боррелий и передачей их позвоночному хозяину, а также влиянию клещей и боррелий друг на друга. В ряде случаев сведения из литературы дополнены собственными данными авторов.

ABSTRACT

In the current (first) communication a review of literature is given for the two components of Lyme disease parasitosis system: the pathogens — spirochetes of the genus *Borrelia* and the vectors — ixodid ticks. Different aspects of relationship of the general pathogene species and main vectors are discussed, including the questions of vector's infecting, borreliae accumulation and transmission of them to a vertebrate host, and also interaction of borreliae and ticks. Literature data are supplemented with the authors' materials.

Болезнь Лайма (БЛ)* в настоящее время наиболее известная и значимая из всех передаваемых клещами инфекций, несмотря на то, что за самостоятельную нозологическую единицу ее стали принимать лишь с 70-х годов.

БЛ — типичная природно-очаговая инфекция. Возбудители — спирохеты рода *Borrelia*, переносчики — иксодовые клещи преимущественно рода *Ixodes*, резервуаром возбудителя служат клещи и их основные прокормители — мелкие млекопитающие.

Для БЛ характерно уникальное сочетание: 1) широты распространения (более 30 стран в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, под вопросом Австралия и Африка), 2) высокого, постоянно увеличивающегося уровня заболеваемости (более 20 тыс. новых случаев ежегодно), 3) продолжительности (несколько лет), 4) многообразия и тяжести клинического течения и 5) трудности диагностики (“великий мистификатор”). БЛ представляет собой одну из актуальных проблем современной патологии для США, Канады, большинства стран Европы и, конечно, России.

Значение БЛ постоянно возрастает в связи с выявлением издавна существующих, но ранее не известных очагов, заносом птицами зараженных клещей на новые территории [Schulze et al., 1986] и, главное, с расширением распространения и роста численности переносчика в результате экологических изменений, вызванных антропогенными воздействиями [Lane et al., 1991; Fish et al., 1996]. Так, например, в США отказ от интенсивной агрокультуры, развитие озеленения, очистка насаждений, увеличение пригородного строительства привели к мозаичному распространению лесов — идеальным условиям для существования клещей и их прокормителей. Создалась реальная угроза

* В нашей стране в последние годы применяют термин “иксодовые клещевые боррелиозы” — ИКБ [Коренберг, 1996]. В настоящей работе мы пользуемся термином “болезнь Лайма”, т.к. он употребляется в большинстве литературных источников.

городскому населению. Зараженные клещи по парковым коридорам стали проникать из пригородных лесов в городские парки и скверы. Известны случаи заболевания горожан вследствие укуса одного клеща на газоне собственного дома [Falco et al., 1988; Mather, Jones et al., 1992; Fish et al., 1996]. Аналогичная ситуация сложилась и в нашей стране. Значительная часть случаев заражения людей происходит в пригородной зоне, на садово-огородных участках и в городских рекреационных зонах [Антыкова и др., 1996 и др.].

Изучение БЛ началось с середины 70-х годов сразу очень широко и на самом современном научном уровне. Сейчас проблемой БЛ занимается множество ученых по всему миру, ежегодно выходит огромное количество публикаций, значительно большее, чем по любой другой трансмиссивной инфекции.

ВОЗБУДИТЕЛИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

Возбудитель БЛ — грам-отрицательная спирохета, подвижная штопорообразно извитая спираль с непостоянным числом неравномерных завитков. Спирохета представляет собой протоплазматический цилиндр с клеточной мембраной, оплетенной 4–11 жгутиками, свободными с противоположных концов цилиндра, и наружной оболочкой. Выявлено несколько поверхностных протеинов, входящих в состав оболочки. Наличие и колебания уровня некоторых из них связаны с основными свойствами спирохет, например со способностью успешно инфицировать хозяина [Burkot et al., 1994; Schwan et al., 1995]. На наружной оболочке имеются протеиновые рецепторы, обеспечивающие поиск и успешное прикрепление к клеткам хозяина [Kurtti et al., 1988; Neubert et al., 1994]. Длина боррелий — 10–30 мкм, толщина — 0,2–0,3 мкм.

Известны атипичные формы спирохет — цистовидные, грануловидные или гигантские с огромным протоплазматическим цилиндром и вздувшейся наружной оболочкой или пузырьками на ней. Такие формы были обнаружены в коже человека на месте эритемы после лечения, в культуре после добавления антибиотиков [Kersten et al., 1992], внутри мальпигиевых трубочек клещей [Zhu et al., 1992]. Причиной изменения спирохет обычно являются стрессовые факторы — высокая температура, антибиотики, боррелицидная сыворотка, старение спирохет [Callister et al., 1994; Basta et al., 1996]. Образование атипичных форм в ряде случаев, возможно, способствует выживанию спирохет и развитию хронических заболеваний [Kersten et al., 1995]. Описаны неподвижные мутанты, утратившие основной структурный

протеин жгутиков — флагеллин и, соответственно, способность проникать через слои эндогелиальных клеток. Наличие жгутиков и подвижность считаются основным условием инвазии человека [Sadziene et al., 1991]. В эксперименте отмечено, что снижение скорости прикрепления к тканям хозяина отличает непатогенные формы спирохет от патогенных [Guner et al., 1994].

Первоначально был описан вид *Borrelia burgdorferi* по штаммам из США. Долгое время считалось, что в Америке, Европе и Азии обитает только один вид боррелий, так как морфологически они не различались даже при электронном микроскопировании. К настоящему времени при помощи разработанного на основе молекулярной генетики и иммунологии таксономического метода выделено 8 видов: *B. burgdorferi* s.str., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. japonica*, *B. andersonii*, VS116, DN127, Poti B2 [Postic et al., 1994; Old et al., 1996]. Основными возбудителями БЛ, широко распространенными и патогенными для человека, являются первые 3 вида, роль остальных точно не установлена. Про некоторых, например *B. japonica* или *B. andersonii*, выяснено, что они не патогенны для человека [Godfroid et al., 1996]. Известно еще несколько видов боррелий, выделенных из иксодовых клещей, но значение их не ясно. Это, к примеру, *B. miyamotoi*, выделенный в Японии из *I. persulcatus* [Fukunaga et al., 1995] или *B. lonestarii* — из *Amblyomma americanum* [США], предполагаемый возбудитель БЛ-подобного заболевания [Armstrong et al., 1996]. Выявленные различия в характеристиках ряда штаммов дают основания полагать, что описание новых видов будет продолжено. Виды, выделенные по генетическим и иммунологическим признакам, различаются и фенотипически — по молекулярному весу основных протеинов, по реакции с моноклональными антителами.

Далее будут использованы данные, главным образом, по основным возбудителям БЛ. В Европе и Азии зарегистрированы все 3 вида. *B. burgdorferi* s.str. в Азии обнаружен недавно [Liang et al., 1996]. В России этот вид до сих пор не идентифицирован [Korenberg et al., 1996]. В Америке из трех основных возбудителей известен лишь *B. burgdorferi* s.str. Разнообразие видов спирохет в Европе и Азии (6 из 8 известных в настоящее время) позволяет предположить европейско-азиатское происхождение возбудителей БЛ и сравнительно недавнее появление их в Новом Свете [Marconi et al., 1992].

Несмотря на высокую гетерогенность изолятов боррелий из клещей выявлены четкие географические различия их иммунологических свойств. Так, зарегистрированы существенные

и достоверные различия в иммунологических свойствах региональных популяций *B. burgdorferi*, выделенных из *I. ricinus* в трех эндемичных районах Швейцарии [Hu, Leuba-Garcia et al., 1994], а также в изолятах *B. garinii* из разных районов Италии [Moroni et al., 1994].

Среди основных видов возбудителей нет четко выраженной связи с отдельными видами переносчиков, но имеется явная приуроченность к крупным таксономическим группам позвоночных хозяев. Так, *B. garinii* обычно составляет большинство изолятов из клещей, питавшихся на птицах, а *B. afzelii* преобладает в изолятах из грызунов и снятых с них клещей [Nakao et al., 1994 и др.].

Разным видам боррелий обычно свойственны определенные клинические формы БЛ. *B. burgdorferi* s.str. вызывает преимущественно артриты, *B. garinii* — менингоэнцефалиты, *B. afzelii* — акродерматиты [Oliver et al., 1994 и др.]. Такая специфичность, видимо, в какой-то мере обусловлена различиями разных видов спирохет по чувствительности к температуре. Так, *B. garinii*, более тесно связанные с птицами, температура тела которых выше, чем у грызунов (у большинства воробьиных, например, 43–45,5°C) и локализующиеся во внутренних органах позвоночных, где температура также выше, чем в коже, способны развиваться в культуре при более высокой температуре, чем *B. burgdorferi* s.str. и *B. afzelii*. Верхний порог температуры, благоприятной для развития *B. garinii* — 39°, для двух других — 37° [Wendelin et al., 1994]. Виды возбудителей различаются также по чувствительности к разным антибиотикам, применяемым для лечения БЛ [Oliver et al., 1994].

ПЕРЕНОСЧИКИ

Возбудители БЛ выделены в природных очагах из самых различных членистоногих. По роли в передаче инфекции и в поддержании очагов их можно разделить на 5 групп [Piesman, 1992a].

1 группа — основные переносчики. В нее входят клещи *Ixodes* s.str., относящиеся к единому филогенетическому комплексу "*I. persulcatus*" [Piesman, 1989; Филиппова, 1990] — *I. scapularis** и *I. pacificus* в Западной полушарии и *I. persulcatus* и *I. ricinus* — в Восточной. Эти виды высоко инфицированы в природе, длительно сохраняют боррелий, передают их трансвариально и трансфазово, заражают хозяина при питании [Mather, Telford et al., 1990; Lane et al., 1991; Коренберг и др., 1988]. Они отличаются от остальных иксодид широтой

распространения, высокой численностью, полигостальностью, тесными связями с различными возбудителями, способностью активно нападать на человека. Тот факт, что в круг основных переносчиков возбудителей БЛ входят практически все виды иксодид с подобными характеристиками, еще раз подчеркивает значимость БЛ. Существует гипотеза о коэволюции возбудителей БЛ и клещей группы *I. persulcatus*, связи спирохет с другими иксодовыми клещами рассматриваются как вторичные [Филиппова, 1990].

2 группа — клещи рода *Ixodes*, не относящиеся к группе *I. persulcatus*, — *I. dentatus*, *I. neotomae*, *I. uriae*, *I. hexagonus*, *I. trianguliceps*, *I. ovatus* [Lane et al., 1988; Burgdorfer, Anderson et al., 1991; Gern et al., 1991]. Они заражены в природе, могут передавать спирохет по ходу жизненного цикла и животным при питании. Обычно имеют узкое распространение, часто специфичны к определенным хозяевам. Тем не менее могут играть важную роль в поддержании энзоотических циклов в отдельных очагах, особенно в отсутствие основного переносчика. На человека нападают редко, поэтому эпидемиологическое значение их невелико.

3 группа — клещи рода *Ixodes*, не относящиеся к группе *I. persulcatus*, — *I. cookei*, *I. holocyclus*, *I. angustus* и др. Редко заражены в природе, как переносчики боррелий практически не имеют значения [Piesman et al., 1991; Ryder et al., 1992].

4 группа — клещи других родов сем. Ixodidae: *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. Зараженность в природе обычно невелика, плохо воспринимают спирохет, редко способны передавать их хозяину при питании [Lane et al., 1988; Mather, Mather, 1990; Ryder et al., 1992]. Однако роль их в передаче БЛ неоднозначна. В ряде эндемичных по БЛ зон, где клещи рода *Ixodes* отсутствуют, представители этой группы являются основными переносчиками, например, *H. bispinosa* в юго-западном Китае [Zheng, 1994] или *D. marginatus* в некоторых районах Болгарии [Angelov, Arnaudov et al., 1996].

5 группа — кровососущие насекомые: различные виды комаров, слепней, блох, из которых периодически выделяют боррелий. Не могут длительно сохранять и передавать спирохет, плохо воспринимают их в экспериментальных условиях; в качестве переносчиков, видимо, значения не имеют [Magnarelli et al., 1988].

В связи с тем, что существование очагов БЛ поддерживается, главным образом, за счет основных переносчиков и основных возбу-

**I. dammini*, ранее известный как основной переносчик БЛ в Северной Америке, в настоящее время рассматривается как младший синоним *I. scapularis*.

телей, в дальнейшем мы будем обсуждать взаимоотношения только этих групп.

Североамериканские переносчики *I. scapularis* и *I. pacificus* связаны с одним основным возбудителем — *B. burgdorferi* s.str. европейский клещ *I. ricinus* и евразийский — *I. persulcatus* передают все 3 вида основных возбудителей, хотя роль последнего в передаче *B. burgdorferi* s.str. очевидно невелика и этот вид спирохет выделен из него совсем недавно [Liang et al., 1996]. Считается, что приуроченность отдельных видов боррелий к определенным видам клещей в паразитарной системе БЛ отсутствует в отличие от клещевого возвратного тифа, каждому виду переносчиков которого соответствует свой вид спирохет. Однако в последние годы выявляются некоторые тенденции проявления видовой специфичности или ограничений, связанных с более узким ареалом спирохет по сравнению с клещами [Nakao et al., 1993a]. Не исключено, что в будущем при более чувствительных методиках, будет выявлена более определенная видовая специфичность связей переносчиков и возбудителей. До сих пор известна лишь одна четкая пара — *I. ovatus* — *B. japonica*.

В связи с тем, что ареалы разных возбудителей БЛ в основном совпадают, повсеместно от 7–9 до 24–39% [Cinco et al., 1996; Gorelova et al., 1996] и даже до 50–60% [Алексеев, в печати] зараженных клещей инфицированы одновременно двумя видами боррелий.

ЗАРАЖЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ПЕРЕНОСЧИКОВ

Каждому из основных переносчиков свойственен определенный уровень естественной зараженности. Максимальный уровень отмечается у *I. scapularis* — от 20 до 80–100% [Ginsberg et al., 1989; Lane et al., 1991]. Зараженность *I. persulcatus* колеблется от 12 до 45–60% [Ковалевский и др., 1993; Алексеев и др., 1993]. Несколько ниже зараженность клеща *I. ricinus* — от 8 до 33%, очень редко до 60% [Horst, 1988; Matuschka et al., 1992a; Ковалевский и др., 1993; Алексеев и др., 1993]. Минимальный уровень зараженности отмечен у *I. pacificus* — 1–4%, редко до 13% [Lane et al., 1991; Clover et al., 1995]. Объяснений этих различий в настоящее время не имеется. Известны лишь некоторые факторы, обуславливающие низкую зараженность *I. pacificus*. Прежде всего это питание преимущественно на невосприимчивых к спирохетам ящерицах; участие грызунов, способных заражать клещей, в прокормлении этого вида невелико. Имеет значение последовательность питания неполовозрелых фаз в течение сезона. В связи с тем, что нимфы всегда заражены сильнее личинок и соответственно

более эффективно заражают прокормителей, питание личинок после нимф увеличивает их зараженность и усиливает циркуляцию возбудителя в очаге, как это видно на примере *I. scapularis*. Характерное для *I. pacificus* питание личинок перед нимфами мало способствует повышению зараженности популяции [Lane et al., 1991]. Следует отметить, что более высокая зараженность *I. persulcatus* по сравнению с зараженностью *I. ricinus* коррелирует с другими показателями, обуславливающими значительно большую эпидемиологическую эффективность *I. persulcatus* как переносчика: агрессивность нападения на хозяина, численность и широта распространения.

При довольно высокой доле зараженных клещей в природе инфицированность боррелиями отдельных особей невелика. В природных популяциях среди голодных имаго резко преобладают особи с низкой степенью инфицированности (1–10 спирохет на 100 полей зрения при темнопольном микроскопировании содержимого кишечника клеща, по [Ковалевскому и др., 1991]). Чем ниже зараженность клещей в популяции, тем выше процент таких особей и наоборот — с повышением зараженности возрастает доля особей со средним (11–50 спирохет на 100 полей зрения) и высоким (51–250) и очень высоким (более 251 спирохеты) уровнем заражения, хотя преобладание низкоинфицированных особей при этом, как правило, сохраняется. В Пермской области при зараженности клещей 13–31% доля низкоинфицированных особей среди зараженных имаго составила 50–58% [Ковалевский и др., 1996]. В Западном Саяне доля таких клещей составила 60.8% при зараженности популяции 23% и 37.7% — при повышении зараженности на следующий год до 30.6% (Табл. 1, собств. данные). В Литве при средней зараженности популяции *I. ricinus* около 10% низкая инфицированность отмечена у 75.8% клещей [Zygotiene, 1996]. Высокая индивидуальная инфицированность клещей встречается значительно реже. В Западном Саяне в суммарных сборах из разных ландшафтов их доля составила около 18% в 1994 г. и почти 27% в следующем году, при более высокой зараженности клещей. У 1% зараженных клещей число боррелий превышало 1000 на 100 полей зрения и достигало максимум 2500. При подсчете абсолютного числа спирохет в голодных имаго *I. scapularis* обнаружено от 1000 до 10 000 особей [Piesman et al., 1990; Burkot et al., 1994; Brunet et al., 1995; De Silva et al., 1995].

В эксперименте нами получены данные об очень низкой инфицированности клещей, не выявляемой при просмотре 250 полей зрения — обычной норме при темнопольном микро-