

Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций

В.В. Шкарин¹ (prezident@nizhgma.ru), А.С. Благонравова¹ (a.blagonravova@mail.ru), М.Э. Чумаков² (epidperin@mail.ru)

¹ ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород
² ГБУЗ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», г. Саранск

Резюме

На основании данных литературы и результатов собственных исследований в статье рассмотрены особенности эпидемиологии сочетанных природно-очаговых инфекций, их распространение в Российской Федерации, особенности патогенеза и клиники с учетом различных сочетаний возбудителей. Представлены данные по инфицированности иксодовых клещей возбудителями в различных сочетаниях, а также по полиэтиологичности зараженности резервуарных хозяев. Показаны варианты сочетанных природно-очаговых инфекций у человека, вызванных ассоциациями микроорганизмов, включающих от двух до пяти ассоциантов, а также особенности патогенеза и клинических проявлений. На основе собственных исследований разработан способ количественной оценки активности сочетанных природных очагов и комплекс мероприятий по эпидемиологическому надзору и контролю сочетанных природно-очаговых инфекций.

Ключевые слова: природно-очаговые сочетанные инфекции, микст-инфицированность клещей, полиэтиологичность зараженности резервуарных хозяев, оценка активности природных очагов, эпидемиологический надзор, эпидемиологический контроль

Epidemiological Features of Combined Natural-Focal Infections

V.V. Shkarin¹ (prezident@nizhgma.ru), A.S. Blagonravova¹ (a.blagonravova@mail.ru), E.M. Chumakov² (epidperin@mail.ru)

¹ Federal state budgetary educational institution of higher professional education «Nizhny Novgorod state medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

² State Budgetary Institution of Health «Mordovia Republican clinical perinatal center», Saransk

Abstract

On the basis of literature data and results of own research in the article describes the features of the epidemiology of combined natural focal infections, their distribution in the Russian Federation, pathogenesis and clinical features to suit different combinations of pathogen agents. The data on the mixed infection of ticks by different agents in various combinations, as well as polyetiology infected of reservoir hosts. Showing different variants of combined natural focal infections in humans caused by the associations of microorganisms, including up to five associants, as well as features of the pathogenesis and clinical manifestations. Based on original research developed a method of a quantitative estimation the activity of combined natural foci and complex of measures on surveillance and control of combined natural focal infections.

Key words: natural focal combined infection, mixed infection of ticks, polyetiology infected of reservoir hosts, assessment of activity of natural foci, epidemiological surveillance, epidemiological surveillance

Согласно теории природной очаговости болезней популяции их возбудителей (обязательный и специфический компонент природного очага инфекционной болезни) являются сочленами определенных экосистем [1, 2]. Однако в изолированном виде природные очаги какой-то одной инфекции, как правило, не существуют. Они могут быть сформированы в виде исключения, поскольку в качестве компонентов большинства экосистем природных очагов обычно одновременно циркулируют популяции нескольких патогенных микроорганизмов [3].

В отношении понятия «сочетанный природный очаг» вполне можно согласиться с трактовкой, предложенной Н.В. Рудаковым и В.К. Ястребовым [4]: «Сочетанный природный очаг – это такой очаг, в котором имеются условия для совместной циркуляции различных возбудителей болезней, обеспечивающиеся наличием общей паразитарной системы». Сочетанные природные очаги трансмиссивных инфекций функционируют обычно на основе общей паразитарной системы, важным компонентом которой является переносчик.

В разделе «Научно-методическое обеспечение эпидемиологического надзора за природно-очаговыми,

зооантропонозными, особо опасными инфекциями» Государственного доклада Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», в котором приводятся итоги систематического анализа активности природных очагов инфекций, представлены подтверждения в отношении сочетанной циркуляции возбудителей клещевого энцефалита, анаплазмозов, эрлихиозов, бабезиозов, риккетсиозов и иксодового клещевого боррелиоза в циклах жизнедеятельности иксодовых клещей. Кроме этого, приводятся данные об участии клещей *I. persulcatus* в сочетанной циркуляции вируса клещевого энцефалита и вируса Кемерово. Микст-инфицирование клещей несколькими возбудителями в разных сочетаниях стало обычным явлением. С точки зрения биологии и эпидемиологической логики с этим вполне можно согласиться. Сочетанные очаги подобного типа широко распространены в различных регионах РФ. В принципе сочетанные очаги могут формироваться в любом месте, независимо от его географического положения, вида переносчика и возбудителей инфекций, если имеются подходящие условия для циркуляции этих возбудителей среди животных.

Из инфекций, переносимых иксодовыми клещами, в пределах одной экологической системы могут циркулировать возбудители клещевого энцефалита (КЭ), клещевого риккетсиоза (КР), Ку-риккетсиоза и туляремии, эрлихиоза, иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), поскольку они встречаются практически везде, где есть клещи *I. persulcatus* и *I. ricinus* [2, 5].

Так, на территории Иркутской области и в рекреационных зонах г. Иркутска существуют сочетанные очаги четырех и даже пяти природно-очаговых инфекций – КЭ, ИКБ, КР, моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ), гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) [6]. В Ростовской области сформировался сочетанный очаг Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Ку и иксодовых клещевых боррелиозов [7].

Условия, обеспечивающие совместную циркуляцию возбудителя и формирование сочетанных природных очагов, не ограничиваются исключительно общностью переносчиков, как это показано на примере клещевых инфекций.

Так, в Республике Мордовия нами доказано существование сочетанных природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), лептоспироза и туляремии, доля которых составила 40,1% от общего количества очагов на данной территории [8, 9]. В выявленных сочетанных природных очагах Восточной ландшафтно-географической зоны преобладали ассоциации лептоспироза и ГЛПС (51,6% от сочетанных очагов), а в Центральной ландшафтно-географической зоне 25,8% сочетанных очагов были представлены всеми тремя изучаемыми инфекциями (ГЛПС, лептоспироз, туляремия). Кроме перечисленных

инфекций на территории Республики выявлены сочетанные природные очаги иксодового клещевого боррелиоза и описторхоза. Однако эпидемиологически их активность на момент исследований была весьма низкой, что не позволило изучить их в достаточной мере.

Тем не менее, в РФ наиболее распространены сочетанные природные очаги трансмиссивных болезней, возбудители которых переносятся членистоногими, чаще всего клещами. Микст-инфицированность клещей может служить индикатором сочетанных природных очагов [3].

Микст-зараженность иксодовых клещей.

Микропопуляции различных вирусов, риккетсий, бактерий и других микроорганизмов образуют в одной особи клеща своеобразный паразитоценоз или микросообщество, представители которого вступают в разнообразные взаимоотношения как между собой, так и с хозяином [3]. Понятно, что даже для одного и того же вида клеща в различных ландшафтно-экологических условиях могут формироваться характерные, иногда уникальные сообщества, различающиеся по набору и видовому составу входящих в них микроорганизмов. Еще более сложные паразитоценозы формируются в организме каждой особи резервуарных хозяев. Это имеет место при боррелиозно-риккетсиозной, боррелиозно-пироплазмозной или широко распространенной в лесной зоне России боррелиозно-вирусной смешанной инфекции [3]. Вопреки мнению о наличии антагонизма между вирусами и спирохетами в микст-зараженных клещах, показано, что наличие боррелий не влияет на жизнедеятельность вируса КЭ, который также не оказывает заметного действия на боррелии [3]. Таким образом, эти микроорганизмы формируют ассоциативный симбиоз. В разных природных очагах в зависимости от конкретных экологических условий в популяции таежного клеща может быть до 5 – 10% взрослых особей, одновременно зараженных боррелиями и вирусом КЭ [3, 10]. В Красноярском крае около 40% случаев клинических форм острого боррелиоза приходится на микст-инфекцию клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита, что связано с высокой численностью микст-зараженных иксодовых клещей, циркулирующих в природном очаге [11].

Можно полагать, что в организме клеща чаще всего не возникает антагонизма между разными возбудителями, поскольку они локализируются в определенных органах и тканях или даже в определенных клеточных структурах. А это обеспечивает относительную автономность паразитарных систем и возможность функционирования смешанных природных очагов, что неоднократно подчеркивал Э.И. Коренберг [1, 2]. Аналогично ведут себя по отношению друг к другу в организме зараженных клещей микст-возбудители с внутриклеточной локализацией, например, разные арбовирусы и (или) риккетсии. Тем более это относится к парам

микроорганизмов, из которых одному свойственна внеклеточная, а другому – внутриклеточная локализация [1, 2].

В разных природных очагах показатели микст-пораженности клещей варьируют от 4,5 до 19%. Микст-зараженность голодных нимф и взрослых клещей свидетельствует об одновременной трансфазовой передаче разных спирохет, а индикация сразу двух видов боррелий у голодных личинок позволяет предполагать возможность совместной трансвариальной передачи этих возбудителей [1, 2].

Ряд территорий нашей страны, особенно расположенных в ее восточной части, подтверждены сочетанной циркуляции возбудителей клещевого энцефалита, анаплазмозов, эрлихиозов, бабезиозов, риккетсиозов и иксодового клещевого боррелиоза с вовлечением в циклы циркуляции иксодовых клещей [3, 12].

Как известно, чем выше зараженность переносчиков различными патогенами, тем выше потенциальная возможность инфицирования людей, а значит и увеличение уровня заболеваемости данными инфекциями. В связи с этим особо следует отметить высокий уровень зараженности клещей боррелиями. Так, в Европе доля клещей, зараженных *B. burgdorferi*, колеблется в диапазоне 0,5 – 85% [13]. В США этот показатель варьирует еще в большем диапазоне – 1 – 100% и зависит от стадии развития клещей и распространенности инфекции в их популяции. Инфекция наиболее часто поражает взрослых клещей и нимф. [13, 14]. В России, по данным различных публикаций, спонтанная инфицированность иксодовых клещей боррелиями составляет от 5 – 10 до 70 – 90% [3, 13, 15].

Большинство специалистов в этой области считает, что микст-инфицирование клещей несколькими возбудителями в разных сочетаниях является обычным явлением [16].

Следует обратить внимание специалистов на сравнительно новые природно-очаговые инфекции – МЭЧ и ГАЧ, заболеваемость которыми постоянно растет. Они являются типичными трансмиссивными природно-очаговыми зоонозами. В настоящее время установлено широкое распространение эрлихиозов и анаплазмозов в США, большинстве стран Европы, Японии, Китае в пределах ареалов обитания его основных переносчиков – клещей *I. ricinus*, *I. persulcatus* [3, 17].

Официальная регистрация анаплазмозов и эрлихиозов в России введена лишь с 2013 года (ф. № 1 и № 2 Росстата «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). К настоящему времени данные о выявлении больных указанными инфекциями имеются во всех территориях соответственно ареалам распространения переносчиков. Регулярно отмечается микст-инфицирование клещей и их прокормителей различными видами эрлихий и анаплазм, а также возбудителями других передаваемых этими клещами инфекций: ИКБ,

КЭ, бабезиоза [12]. Наиболее часты сочетания эрлихий и анаплазм с боррелиями: зараженность клещей обычно составляет 0,8 – 12% (чаще 1 – 6%), а временами (редко) достигает 20 – 38% [18]. На территории Иркутской области впервые в России выявлено наличие природных очагов МЭЧ и ГАЧ, обнаружена высокая степень зараженности клещей *I. persulcatus* анаплазмами и эрлихиями с последующим выявлением больных микст-инфекцией [6, 19].

С точки зрения сочетанности природно-очаговых инфекций следовало бы отметить и коксиеллезы (лихорадка Ку) – зооноз преимущественно сельскохозяйственных животных, возбудителем которого является риккетсия *Coxiella burnetti*. Однако, благодаря иксодовым клещам, коксииеллы могут из сельскохозяйственных очагов активно перемещаться в природные станции и наоборот. У животных коксииеллы сочетаются с хламидиями, лептоспирами, листериями, сальмонеллами и кампилобактериями. Наиболее часты сочетания с микоплазмами – 33%, листериями – 48%, лептоспирами – 44%, хламидиями – 59% [20]. Как отмечают данные авторы, коксииеллы, как и хламидии, будучи внутриклеточными паразитами, являются симбионтами и синергизируют свое патогенное действие на организм животного.

Таким образом, микст-инфицированность клещей можно рассматривать как эволюционно сложившиеся в определенных экологических условиях паразитоценозы, функционирование которых обеспечивается общностью условий заражения популяций клещей. Как полагают Э.И. Коренберг с соавт. [3], любое заболевание, возникшее в результате укуса клеща, следует рассматривать как потенциальную сочетанную инфекцию. По мнению данных авторов, с которыми мы полностью солидарны, передача клещами микст-инфекций переросла в актуальную практическую проблему здравоохранения.

Полиэтиологичность зараженности резервуарных хозяев. Паразитоценозы логично рассматривать не только с точки зрения взаимовлияющего влияния микроорганизмов и их переносчиков, но с учетом всех возможных резервуаров, к числу которых, безусловно, относятся хозяева возбудителей инфекций. Животные-хозяева возбудителей и прокормители кровососущих переносчиков также подвержены микст-инфицированию. Одновременная зараженность млекопитающих и птиц двумя и более видами боррелий – это обычное явление для природных очагов ИКБ.

В Пермской области, например, 17% выделенных микроорганизмов, полученных от мелких лесных грызунов, представлены микст-культурами. Там же из внутренних органов полевки-экономки изолирована боррелиозно-лептоспирозная микст-культура [18]. В Предуралье выявлены рыжие полевки (*Cl. glareolus*), одновременно зараженные боррелиями и бабезиями, а один из 34 исследованных

зверьков был инфицирован и гранулоцитарными эрлихиями [3].

Представленные примеры позволяют предполагать, что различные микроорганизмы-возбудители инфекций в организме одного хозяина не подавляют друг друга. И, как считают Э.И. Коренберг с соавт. [3], в данном случае принципиально важно, что многие виды позвоночных несомненно могут быть резервуарными хозяевами нескольких видов возбудителей и передавать их иксодовым клещам одновременно или последовательно при выкармливании разных фаз развития этих членистоногих.

Учитывая, что различные виды возбудителей природно-очаговых инфекций зачастую специфически адаптированы к одним и тем же хозяевам (грызуны, сельскохозяйственные животные, птицы и пр.), имеет место их одновременная циркуляция в пределах очагов между этими хозяевами, поэтому микст-инфицирование животных-резервуаров возбудителей является распространённым явлением.

Заболееваемость людей сочетанными природно-очаговыми инфекциями

В России отмечается тенденция к распространению нозоареалов многих природно-очаговых клещевых инфекций [3], что, в свою очередь, влияет на уровень заболеваемости их сочетанными формами. На основании данных различных публикаций на рисунках 1, 2 представлены варианты сочетанных природно-очаговых инфекций у человека.

Чаще всего регистрировались случаи, когда от больных выделялось два ассоцианта (рис.1).

В ряде природных очагов, где отмечалась высокая зараженность клещей различными возбудителями, обычным явлением была регистрация больных с тремя, а в отдельных случаях – четырьмя и даже пятью заболеваниями (рис. 2).

В печати имеются многочисленные сообщения, свидетельствующие о заболеваемости людей сочетанными формами природно-очаговых инфекций. Первые случаи энцефалитно-боррелиозных микст-заболеваний были выявлены в Австрии и России [21, 22]. Сейчас они обнаружены в ряде других стран Европы и во многих регионах России. В Екатеринбурге, например, среди всех больных КЭ и/или ИКБ сочетание двух инфекций отмечено у 10,7%, что составляет около 6,3 на 100 тыс. человек; в Ленинградской области и С.-Петербурге – в 15%, в Иркутской области – около 17%, на Южном Урале – 26,3%, в Томской области – до 40% [12, 23, 24, 25, 26]. В Кировской области сочетанные инфекции КЭ + ИКБ выявлены у 35,6% взрослых и у 44,3% детей [27]. В целом вся территория Горного Алтая представляет собой сочетанный природный очаг КЭ, КР, ИКБ, ГАЧ, МЭЧ, обусловленный общностью переносчика и прокормителей. Именно поэтому на этой территории доля больных с сочетанными инфекциями составляет 15,5%. В северной же части Республики Алтай, где риск заражения существенно выше, доля больных сочетанными формами была в два раза больше (до 30%) [28].

Рисунок 1.
Варианты сочетанных природно-очаговых инфекций у человека с двумя ассоциантами

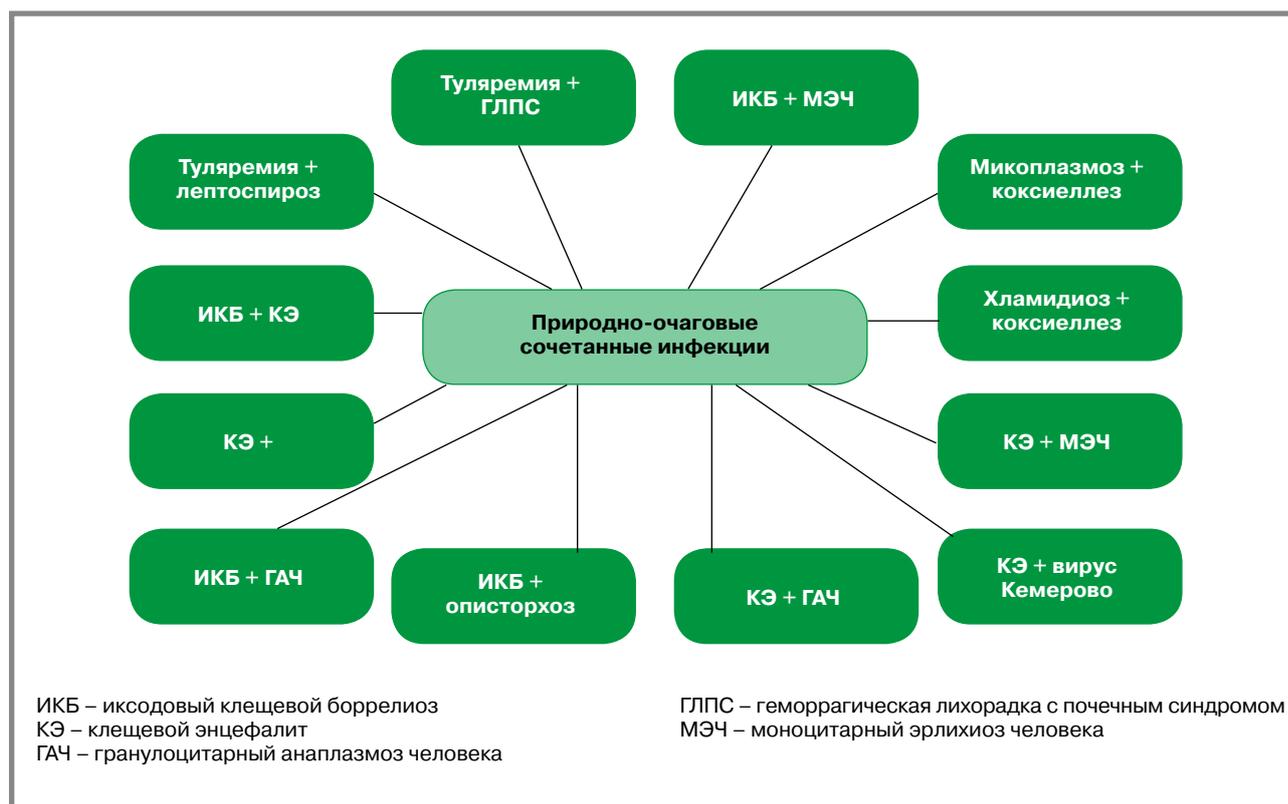
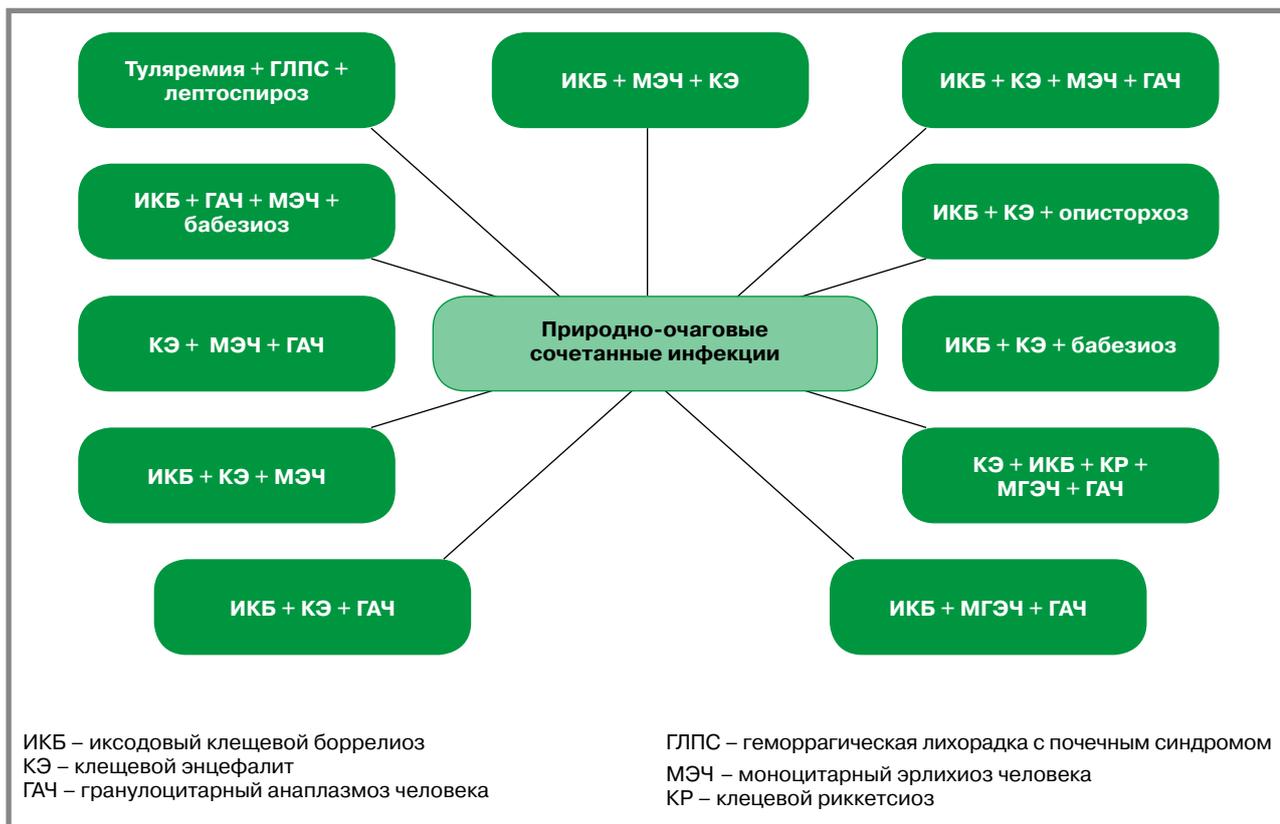


Рисунок 2.

Варианты сочетанных природно-очаговых инфекций у человека с тремя, четырьмя и пятью ассоциантами



С 1980 г. в нашей стране и за рубежом начали выявлять сочетанные случаи МЭЧ и ИКБ, а также МЭЧ и КЭ [18, 28, 29]. Эрлихиозно-боррелиозные заболевания ранее были описаны в США. Кроме этого, в штате Коннектикут диагноз «ИКБ + бабезиоз» был поставлен 10 – 11% лиц от общего числа зарегистрированных больных природно-очаговыми инфекциями [30]. В России также имел место случай одновременного заболевания клещевым энцефалитом и бабезиозом [31].

На территории Иркутской области обнаружены сочетанные природные очаги МЭЧ и ГАЧ и выявлены больные этими сочетанными инфекциями [6].

В Европейской части нашей страны (Ярославская обл.) также имеют место сочетанные инфекции, вызванные двумя (боррелии + анаплазмы, боррелии + эрлихии) и более патогенами (боррелии + анаплазмы + эрлихии + бабезии). На данной территории сочетанность иксодового клещевого боррелиоза с гранулоцитарным анаплазмозом установлена у 30,8% пациентов. Причем эта сочетанность наблюдалась у четверти пациентов, проживающих в черте областного центра [32]. Аналогичные данные по заболеваемости городских жителей г. Иркутска приводятся в другой работе: среди больных с сочетанием КЭ + ИКБ городские жители составили 64,8% [33]. Кроме этого интересен и тот факт, что число случаев сочетанной инфекции (КЭ + ИКБ) приблизилось к количеству больных моноинфекциями КЭ или ИКБ. Этот факт

подтвержден результатами исследований (2004 – 2007 гг.) ученых Кемеровской медакадемии, которые в результате проведенных серологических исследований микст-инфекции в различных сочетаниях (КЭ + ИКБ, МЭЧ + ГАЧ, ИКБ + КЭ + МЭЧ + ГАЧ, ИКБ + КЭ + ГАЧ, ИКБ + КЭ + МЭЧ, ИКБ + ГАЧ, ИКБ + МЭЧ, КЭ + МЭЧ + ГАЧ, КЭ + МЭЧ) выявили у 48% больных детей [34].

Более того, по данным Е.В. Матущенко [29], в Омской области уровень микст-инфицированных возбудителями ГАЧ и боррелиоза даже выше, чем уровень больных данными моноинфекциями.

В Кемеровской области ежегодно у детей сочетанные инфекции доходит до 48% от заболеваний, связанных с клещами [34, 35].

На Дальнем Востоке в структуре клещевых инфекций доля заболевших сочетанной инфекцией (КЭ + ИКБ + КР) с манифестным течением составила 14,4% [36]. В этом же регионе другими исследователями доли различных микст-инфекций распределены следующим образом: КЭ + ИКБ – 21,2%, ГАЧ + ИКБ – 7,4%, ГАЧ + КЭ – 2,5%, ГАЧ + ИКБ + КЭ – 2,8% и очень высокий уровень – ГАЧ + ИКБ – 56,8%. При этом подчеркнута, что ГАЧ, как моноинфекция встречается реже, чем в сочетании с другими природно-очаговыми инфекциями [29].

В структуре клинических форм острого боррелиоза в Красноярском крае около 40% приходится на микст-инфекцию клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита [11].

В Тюменской области клещевые инфекции довольно часто сочетаются с описторхозом, а именно: ИКБ + описторхоз – 19,5%, КЭ + описторхоз – 7,5%, ИКБ + КЭ + описторхоз – 18,5% [26].

Исключительно высокий процент сочетанных форм КЭ и ИКБ выявлен в Удмуртской республике – 78,3%, причем в ряде случаев встречаются сочетания трех патогенов [37].

По нашим данным, при изучении сочетанных очагов лептоспироза, ГЛПС и туляремии в Республике Мордовия серологически и клинически был выявлен в 40% от общей суммы этих болезней (рис. 3). Наибольший удельный вес (20,7%) приходился на больных с сочетанием двух возбудителей (лептоспироз и ГЛПС). В случае сочетания трех патогенов (лептоспироз, ГЛПС и туляремия) удельный вес таких больных также достаточно высок (10,3%) [9].

Таким образом, имеются выборочные исследования и сообщения о заболеваемости людей различными вариантами сочетанных природно-очаговых инфекций, вызванных несколькими видами возбудителей, спектр которых варьирует в зависимости от территории, где формируются сочетанные очаги. Данные довольно многочисленных публикаций в полной мере не отражают сложившейся ситуации, а существующие подходы к регистрации и учёту инфекционных заболеваний не позволяют собрать достоверные сведения об уровне и структуре заболеваемости сочетанными природно-очаговыми инфекциями.

Особенности патогенеза и клиники сочетанных инфекций с природной очаговостью

Как известно, вопросы патогенеза при инфекционных болезнях изучены далеко неполно. Не составляют исключения и природно-очаговые инфекционные болезни, что подтверждают и авторы фундаментального исследования, касающегося

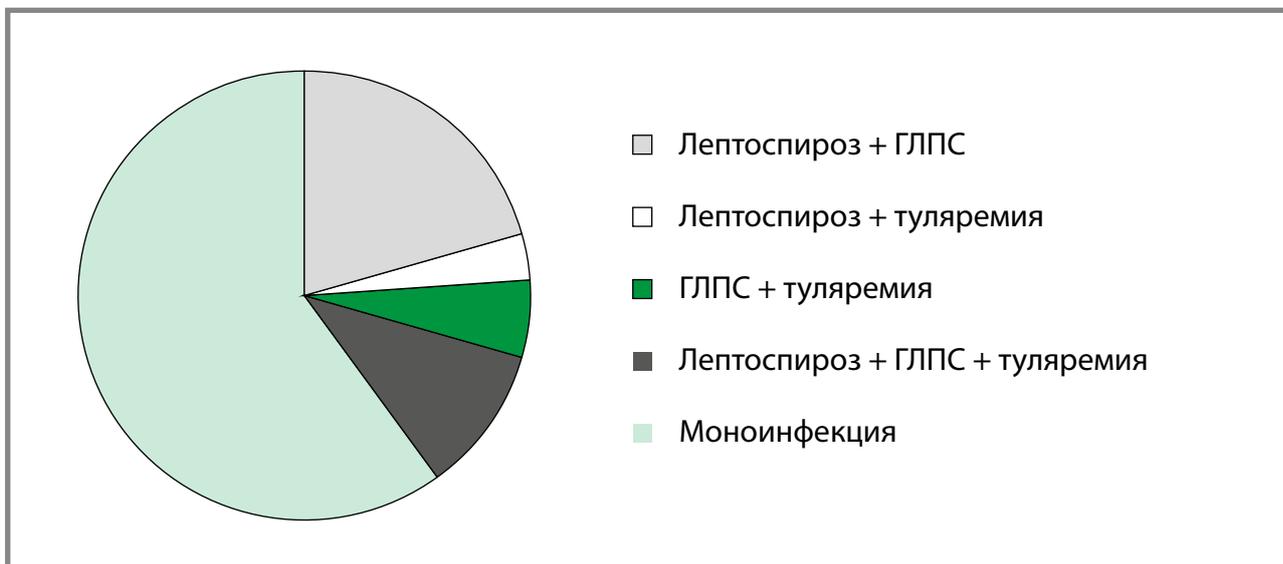
представления о патогенезе одной из наиболее распространенных из них – иксодовом клещевом боррелиозе [13]. Как отмечено в работе, несмотря на 30-летний опыт изучения особенностей взаимодействия между возбудителем данного заболевания, клещами-переносчиками и организмом хозяина, наши знания о патогенезе данной инфекции остаются крайне неполными, что не позволяет представить сущность патологического процесса во всех его деталях. До конца не ясными остаются вопросы, связанные с антигенной изменчивостью боррелий, в том числе как им удается избежать иммунного надзора хозяина, обеспечивая себе тем самым длительную персистенцию в тканях-мишенях и приводя к развитию хронического воспалительного процесса в них [13].

Поставленные вопросы в отношении патогенеза клещевого иксодового боррелиоза фактически можно адресовать и ко всем остальным инфекциям с природной очаговостью.

У пациентов с боррелиозно-энцефалитной сочетанной инфекцией чаще, чем при клещевом энцефалите наблюдаются различные проявления общеинфекционного синдрома и происходят более существенные изменения в антиоксидантной системе организма, чем у больных ИКБ или КЭ. У детей сочетанная нейроинфекция часто протекает как мягкая менингоэнцефаломиелополурадикулопатия. В целом в клинической картине микст-инфекции обычно доминируют признаки какого-либо одного заболевания, причем чаще ИКБ [35, 38]. Нельзя не учитывать, что в ряде регионов преобладают стертые формы клещевого энцефалита. Такие пациенты, как правило, не обращаются к врачу. Один клинический случай приходится на 20 – 60 инapparантных, сопровождающихся развитием гуморального иммунного ответа. В связи с этим чисто статистически ИКБ должен значитель-

Рисунок 3.

Структура сочетанных инфекций, выявленных у больных с диагнозами лептоспироз, ГЛПС, туляремия в республике Мордовия в 1997 – 2012 гг.



но чаще встречаться в сочетании с очень легкими формами клещевого энцефалита, что и наблюдается на практике [39, 40].

В Екатеринбурге, например, стертая форма клещевого энцефалита отмечена почти в 70% случаев, сочетанных с ИКБ, а в клинической картине таких заболеваний преобладали признаки, характерные для ИКБ, а не для клещевого энцефалита [41]. Весьма вероятно, что именно клинические проявления боррелиоза заставляют таких пациентов обращаться за медицинской помощью и это соответствует выявлению инаппарантных форм клещевого энцефалита. В результате складывается несколько искаженное впечатление о более легком течении клещевого энцефалита в сочетании с ИКБ. При одновременном заражении боррелиозом и бабезиозом, например, тяжесть и продолжительность болезни увеличивается, причем появляются дополнительные клинические симптомы [42].

В группе пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в сочетании с гранулоцитарным эрлихиозом преобладали легкие клинические формы (89%), среднетяжелые – 8% и тяжелые – 3% [43].

В целом, патогенез и клиническое течение инфекционного процесса сочетанных природно-очаговых инфекций у человека характеризуются искажением клинической картины, доминированием признаков какого-либо одного заболевания, вынуждающих пациентов обращаться за медицинской помощью, когда в ходе обследования выявляются признаки и возбудитель (возбудители) сочетанных инфекций. Манифестация инфекционного процесса чаще происходит у лиц с резкими нарушениями иммунитета, сопровождается утяжелением клинического течения, удлинением сроков выздоровления и требует нестандартных подходов к лечению таких больных.

Особенности эпидемиологического надзора за сочетанными природно-очаговыми инфекциями

Основой эпидемиологического надзора за любым инфекционным заболеванием является информация о количестве заболевших. К сожалению, существующие подходы к регистрации и учёту инфекционных заболеваний не позволяют собрать достоверные сведения об уровне и структуре заболеваемости сочетанными природно-очаговыми инфекциями.

Э.И. Коренбергом и соавт. [3] предложена методика расчетов заболеваемости сочетанными инфекциями с природной очаговостью, в основе которой лежат данные официальной регистрации моноинфекций и ориентировочный процент (средний по различным публикациям) их сочетанности. По оценкам указанных авторов, в различные годы заболеваемость сочетанными инфекциями может колебаться в РФ в пределах 1,1 – 1,2 на 100 тыс. человек, а по отдельным территориям (например, г. Пермь) – от $1,2 \pm 0,7$ до $3,3 \pm 0,7\%$.

Вопросы эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями преимущественно изложены в СП 3.1.3310-15 «Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами», где представлен комплекс организационных, санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий, проведение которых должно обеспечивать предупреждение возникновения и распространения инфекций, передающихся иксодовыми клещами. В документе достаточно полно представлен перечень профилактических и противоэпидемических мероприятий при инфекциях с природной очаговостью, передающихся иксодовыми клещами и касающийся только моноинфекций. В отношении сочетанных инфекций, к сожалению, имеется только два пункта, которые не охватывают всего многообразия проявлений эпидемического и эпизоотического процесса при ассоциациях возбудителей природно-очаговых инфекций.

Показатели эпидемического проявления природных очагов и их изменение во времени и пространстве определяются, главным образом, интенсивностью эпизоотического процесса (лоямопотенциал очага) и частотой контакта населения с природными очагами [3]. Поэтому основой эпидемиологического надзора при природно-очаговых зоонозах является мониторинг за состояниями природных очагов [3, 44].

Прогнозирование заболеваемости для различных регионов и страны в целом по природно-очаговым инфекциям является важнейшим компонентом эпидемиологического надзора и остается важнейшей научно-практической задачей [3, 5].

Для оценки активности эпизоотического и эпидемического процессов природно-очаговых заболеваний в сочетанных очагах мы предлагаем использовать индекс сочетанности, представляющий собой интегративный критерий, учитывающий количество мест заражения людей сочетанными инфекциями, число таких случаев заражения и (или) обнаружения возбудителей природно-очаговых заболеваний (антигена, антител) на конкретной административной территории за определенный период времени.

Количественная оценка величины индекса сочетанности может проводиться по формуле:

$$ИС = (З + АГ)/СО, \text{ где}$$

ИС – индекс сочетанности на административной территории за определенный промежуток времени;

З – количество случаев заражения людей природно-очаговыми заболеваниями на территории сочетанных природных очагов за единицу времени;

АГ – количество случаев выявления антигена (культуры, антител) возбудителей природно-очаговых заболеваний (из объектов окружающей среды и мелких млекопитающих) за единицу времени;

СО – количество сочетанных природных очагов на конкретной административной территории.

Для оценки активности сочетанных природных очагов на различных административных территориях предлагается следующая градация индекса сочетаемости:

ИС от 0,0 до 4,99 – низкая активность эпизоотического и эпидемического процессов в сочетанных природных очагах;

ИС от 5,0 до 10,0 – средняя активность эпизоотического и эпидемического процессов в сочетанных природных очагах;

ИС более 10,0 – высокая активность эпизоотического очага.

Кроме определения активности, при комплексной оценке сочетанных природных очагов целесообразно учитывать следующие критерии:

- ландшафтно-географический – общность ботанической характеристики места расположения сочетанного природного очага;
- прогностический – выявление на определенной территории антигена (культуры, антител) возбудителей двух и более природноочаговых заболеваний у резервуарных хозяев;
- эпидемиологический – выявление на определенной территории заражения людей двумя и более природно-очаговыми заболеваниями.

Существующая система эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями требует совершенствования с учетом существования сочетанных очагов, требующих комплексной эколого-эпидемиологической оценки их состояния для выявления сочетанных природных очагов, особенностей эпидемического и эпизоотического процессов, оценки активности сочетанных очагов, определения истинной заболеваемости сочетанными инфекциями, эпидемиолого-экологического районирования территорий.

Кроме того, в целях совершенствования надзора за сочетанными природно-очаговыми инфекциями, целесообразно внести в нормативно-методические документы раздел, касающийся заболеваемости сочетанными инфекциями среди населения с наиболее частыми (вероятными) сочетаниями патогенов (например: МЭЧ + ИКБ, ГАЧ + ИКБ, МЭЧ + КЭ, КЭ + ИКБ, МЭЧ + ГАЧ + ИКБ, ИКБ + КЭ + МЭЧ + ГАЧ и т.д.).

Совершенствование эпидемиологического надзора требует изменения информационной подсистемы.

В случае одновременного или последовательного заражения человека несколькими возбудителями природно-очаговых инфекций, необходимо согласовать тактику врачей-инфекционистов (которые должны, прежде всего, ориентироваться на степень выраженности и последовательность клинических проявлений разных инфекций) и врачей-эпидемиологов (которые заинтересованы в максимально полной регистрации всех выявленных случаев инфекционных заболеваний).

Поэтому решение вопросов, связанных с учетом и регистрацией сочетанных инфекций, позволит улучшить систему и комплексно подойти к данной проблеме.

Мероприятия по контролю сочетанных природно-очаговых инфекций также должны строиться с учетом специфики совместной циркуляции возбудителей в очагах. Профилактические мероприятия с одной стороны, базируются на общности способов заражения людей в природных очагах, с другой – должны обладать разнонаправленным действием в зависимости от сочетания тех или иных инфекций в конкретном очаге. Существующие вакцины за редким исключением, по ряду причин вряд ли способны оказать существенное влияние на общий уровень заболеваемости людей большинством природно-очаговых инфекций. Тем не менее, вакцинация остается важным средством их специфической профилактики, особенно среди определенных групп населения (групп риска). В связи с этим особенно важно иметь комбинированные вакцины, применение которых могло бы одновременно защитить от комплекса наиболее распространенных инфекций, передающихся клещами. Пока их, к сожалению, нет.

С нашей точки зрения, эпидемиологический надзор за сочетанными природно-очаговыми инфекциями должен основываться на системе комплексного мониторинга паразитарных систем с учетом биологии каждого возбудителя, особенностей межмикробных взаимодействий, переносчиков и их прокормителей; с выявлением региональных особенностей сочетанности очагов, их площадей, уровня заболеваемости сочетанными инфекциями среди населения; районированием территорий; систематическим комплексным мониторингом (численность, вирусифорность, спонтанная инфицированность клещей и т.д.); с учетом особенностей хозяйственной деятельности человека в сочетанных природных очагах инфекций.

Литература

1. Коренберг Э.И. Проблемы биомедицины на рубеже XXI века. Москва; 2000: 116 – 120.
2. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Вестник РАМН. 2001; (11): 41 – 45.
3. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина, ред. Москва; 2013: 463.
4. Рудаков Н.В., Ястребов В.К. Эволюция учения о природной очаговости болезней человека. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 4: 4 – 38.
5. Коренберг Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 6 (91): 18 – 29.
6. Козлова Н.П. Совершенствование методов диагностики и лечения при ассоциированном анаплазмозе КРС. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2007.

7. Кормиленко И.В. Экологические и эпидемиологические аспекты Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Ку и иксодовых клещевых боррелиозов в Ростовской области: дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2010.
8. Чумаков М.Э., Шкарин В.В., Ковалишина О.В. Лептоспирозная инфекция в Республике Мордовия. Актуальные аспекты инфекционной патологии и деятельности госсанэпидслужбы. Материалы международной научно-практической конференции. Омск; 2003: 394 – 401.
9. Чумаков М.Э., Арзыева А.Н. Эпидемиолого-эпизоотологический надзор за природными очагами туляремии в Республике Мордовия. Инфекции в 21 веке: проблемы эпидемиологии и профилактики. Н. Новгород; 2004:145 – 153.
10. Гришечкин А.Е., Морозова О.В., Щучинова Л.Д., Исаева Е.И., Логинова Н.В., Злобин В.И. Анализ инфекций, переносимых клещами, в Республике Алтай. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011; 2 (57): 12 – 17.
11. Миноранская Н.С., Миноранская Е.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае. Казанский медицинский журнал. 2013; (2): 211 – 214.
12. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Бургазова О.А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России. Инфекционные болезни. 2010; 2: 83 – 88.
13. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Журнал инфектологии. 2012; 2: 5 – 14.
14. Wilke M., Eiffert H., Christen H.-J., Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. Arch. Dis. Child. 2000; (83); 1: 67 – 71.
15. Рудакова С.А. Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе. Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения РАН. 2011; Выпуск 30: 214 – 228.
16. Коренберг Э.И., Литвин В.Ю. Природная очаговость болезней: к 70-летию теории. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010;1 (50): 5 – 9.
17. Cimperman J., Maraspin V., Lotric-Furlan S., Ruzic-Sabljic E., Avsic-Zupanc T., Strle F. Double infection with tick borne encephalitis virus and Borrelia burgdorferi sensu lato. Wien. Klin. Wochenschr. 2002; 114 (13 – 14): 620 – 622.
18. Васильева И.С. Новые болезни, передаваемые иксодовыми клещами (*Ixodidae*). Эрлихиозы и анаплазмозы человека. РЭТ-инфо. 2006; 3: 16 – 18.
19. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Postic D., Kovalevskii I.V., Baranton G., Vorobeva N.N. The reservoir hosts and vectors of borrelia—the causative organisms of ixodid tick-borne borreliosis in Russia. Журнал микробиологии. 1997; 6: 36 – 38.
20. Красиков А.П., Рудаков Н.В. Риккетсиозы, коксидиозы и анаплазмозы человека и животных. Омск. Издательский Центр Омский научный вестник; 2013: 230.
21. Kristoferitsch W., Stanek G., Kunz C. Doppelinfektion mit Frühsommermeningoenzephalitis-(FSME-)Virus und B. Burgdorferi. Deutsch. Med. Wochenschr. 1986; 11: 861 – 864.
22. Коренберг Э.И., Кузнецова Р.И., Ковалевский Ю.В. и др. Выявление и первые результаты изучения болезни Лайма на северо-западе СССР. Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1988; 1: 45 – 48.
23. Тарбеев А.К. Клинико-эпидемиологические особенности Лайм-боррелиоза в Иркутской области и оценка эффективности его лабораторной диагностики. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2004.
24. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Иркутск; 2008.
25. Амосов М.П., Лесняк О.М., Образцова Р.Г., Мельников В.Г., Бардина Т.Г., Андреева Е.А. Клиническая характеристика клещевого энцефалита при его сочетании с Лайм-боррелиозом. Вopr. вирусологии. 2000; 3: 25 – 28.
26. Степанова К.Б. Клинико-иммунологические особенности иксодового клещевого боррелиоза на фоне хронического описторхоза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 6: 24 – 27.
27. Утенкова Е.О. Природноочаговые инфекции в Волго-Вятском районе: дис. ... д-ра мед.наук. Киров; 2009.
28. Щучинова Л.Д. Эпидемиологический надзор и контроль инфекций, передающихся клещами, в Республике Алтай. Дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2009.
29. Матушенко Е.В. Совершенствование лабораторной верификации клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2006.
30. Knapp K.L., Rice N.A. Human coinfection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* in the United States. Journal of Parasitology Research Volume. 2015; Article ID 587131.
31. Семенов В.А., Мальцев Б.Б. Случай одновременного заболевания клещевым энцефалитом и бабезиозом. Медицина в Кузбассе. 2004; 3: 43 – 44.
32. Алешковская Е.С., Благоев Н.А., Базунова В.А. Клинико-эпидемиологические аспекты смешанных клещевых инфекций в эндемичном регионе. Журнал инфектологии. 2013; 5:1: 44 – 47.
33. Аитов К.А. Характеристика микст форм природно-очаговых трансмиссивных инфекций, передаваемых клещами в Прибайкалье. Журнал инфектологии. 2010; 2;4: 42 – 43.
34. Пиневич О.С., Попоникова Т.В., Вахрамеева Т.Н., Бедарева Т.Ю., Галиева Г.Ю., Берданова В.С. Клинические и этиологические аспекты клещевых микст-инфекций у детей. Мать и дитя в Кузбассе. 2008; 3 (34): 30 – 35.
35. Попоникова Т.В., Субботин А.В. Особенности клинических проявлений острого периода сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2005; 1: 7 – 9.
36. Леонова Г.Н., Якушева С.С., Иванис В.А., Дададова О.Б., Крылова Н.В., Симакова А.И., Маистровская О.С. Диагностика клещевых микст-инфекций в Приморском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005; 4: 25 – 31.
37. Федчук Т.Н. Клинико-неврологическая характеристика неочаговых форм клещевого энцефалита и микст-инфекции в Удмуртской республике. Дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2008.
38. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). Санкт-Петербург; 2000.
39. Лесняк О.М., Амосов М.П. Лайм-боррелиоз. Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. академии; 1999.
40. Гордеев А.В., Черникова А.А. Клинико-иммунологические аспекты клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза. Детские инфекции. 2009; 4: 15 – 18.
41. Лайковская Е.Э., Лесняк О.М., Волкова Л.И. Микст-инфекция Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита. Проблемы клещевых боррелиозов. Сб. науч. трудов. Э.И. Коренберг, ред. Москва; 1993: 93 – 99.
42. Persing D.H., Conrad P.A. Babesiosis: new insights from phylogenetic analysis. Infect. Agents Dis. 1995; 4 (4): 182 – 195.
43. Алешковская Е.С., Благоев Н.А., Дружинина Т.А., Шалепо Е.В. Клещевые микстинфекции (иксодовый клещевой боррелиоз и гранулоцитарный эрлихиоз человека) в Ярославской области. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 2: 6 – 8.
44. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 1 (62): 19 – 25.

References

1. Korenberg, E. I. Problems of Biomedicine at the turn of the twenty-first century. Moscow; 2000: 116 – 120 (in Russian).
2. Korenberg, E. I. The Study and prophylaxis of mixed infections transmitted by ticks. Vestnik RAMN. [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2001; 11: 41 – 45 (in Russian).
3. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N. With. Natural focal infections transmitted by ticks. Ed.: A.L. Gintsburg, V.N. Zlobin. Moscow; 2013: 463 (in Russian).
4. Rudakov N.V., Yastrebov V.K. Evolution of the doctrine of natural focality of human diseases. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy. [Epidemiology and infectious diseases. Current issues]. 2014; (4): 4 – 38 (in Russian).
5. Korenberg E.I. the ways of sovershenstvovaniya epidemiological surveillance of nature-focal infections. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 6 (91): 18 – 29 (in Russian).
6. Kozlova N.P. Improving methods of diagnosis and treatment associated with the anaplasmosis of cattle. Doctorate of med. sci. diss. Омск; 2007 (in Russian).
7. Kormilenko I.V. Ecological and epidemiological aspects of Crimean hemorrhagic fever, fevers Ku and Ixodes tick-borne borreliosis in the Rostov area. Doctorate of biol. sci. diss. Moscow; 2010 (in Russian).
8. Chumakov M.A., Shkarin V.V., Kovalishina O.V. Leptospira infection in the Republic of Mordovia. Relevant aspects of infectious diseases and the activities of State Sanitary and Epidemic Service. Materials of international scientific-practical conference. Омск; 2003; (1): 394 – 401 (in Russian).
9. Chumakov M.E., Arzyeva A.N. Epidemiologi-epizootological surveillance of natural foci of tularemia in the Republic of Mordovia. Infection in the 21st century: problems of epidemiology and prevention. N. Novgorod; 2004:145 – 153 (in Russian).
10. Grischechkin A.E., Morozova O.V., Socinova L.D. Isaeva E.I., Loginova N.I. Zlobin V.I. Analysis of infections carried by ticks in the Altai Republic 12-17. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2011; 2 (57): 12 – 17 (in Russian).
11. Minoranskaya N., Minoranskaya E.N. Clinical and epidemiological characteristics of mixed infection of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Krasnoyarsk Krai. Kazanskij medicinskij jurnal. [Kazan' medical journal]. 2013; 2: 211 – 214 (in Russian).

12. Uskov, A. N., Lobzin Y. V., Burhanova O. A. Tick-borne encephalitis, erlichioz, babesiosis and other important tick-borne infections in Russia. *Infekcionnnye bolezni*. [Infectious Diseases]. 2010; 2: 83 – 88 (in Russian).
13. Skripchenko N. In. Balinova A. A. Modern views on the pathogenesis of Ixodes tick-borne borreliosis. *Jurnal infektologii*. [Journal of Infectology]. 2012; (4);2: 5 – 14 (in Russian).
14. Wilke M., Eiffert H., Christen H.-J., Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review. *Arch. Dis. Child*. 2000; 83: 67 – 71.
15. Rudakova S.A. Infections transmitted by ticks in the Siberian region. Novosibirsk: publishing house of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences. 2011; 30: 214 – 228 (in Russian).
16. Korenberg, E.I., Litvin V.Yu. Natural focality of diseases: to the 70th anniversary of the theory. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2010; 1 (50): 5 – 9 (in Russian).
17. Ruzic-Sabljic E., Avsic-Zupanc T., Strle F. Double infection with tick borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2002; 114: 620 – 622.
18. Vasilieva I.S. New disease transmitted by ticks (*Ixodidae*). Ehrlichiosis and anaplasmosis of person. *RET-info*. 2006; 3: 16 – 18 (in Russian).
19. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Postic D., Kovalevskii V.I., Baranton G., Vorob'eva N.N. The reservoir hosts and vectors of borrelia – the causative organisms of ixodid tick-borne borreliosis in Russia. *Zhurnal mikrobiologii* [Journal of Microbiology]. 1997; (6): 36 – 38 (in Russian).
20. Krasikov A.P., Rudakov N.I. Riccetsiosis, coxiellosis and anaplasmosis humans and animals. Omsk: Publishing Center Omsk Scientific Bulletin; 2013 (in Russian).
21. Kristoferitsch W., Stanek G., Kunz S. Doppelinfektion mit Frühsommermeningoencephalitis-(FSME-)Virus und B. Burgdorferi. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1986; (11): 861 – 864.
22. Korenberg E.I., Kuznetsova R.I., Kovalevsky Yu.V. et al. Identification and first results of a study of Lyme disease in the North-West of the USSR. *Medicinskaya parazitologia i parazitarnye bolezni*. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1988; (1): 45 – 48 (in Russian).
23. Tarbeyev A. K. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in the Irkutsk region and assessment of the effectiveness of its laboratory diagnosis. Doctorate of med. sci. diss. Irkutsk; 2004 (in Russian).
24. Kozlova I.V. Scientific substantiation and ways of improving emergency diagnosis and prevention of tick-borne infections in the conditions of increase of natural foci. PhD of med. sci. diss. Irkutsk; 2008 (in Russian).
25. Amosov M.P., Lesnyak O.M., Obraztsova R.G., Melnikov V.G., Bardina T.G., Andreeva E.A. Clinical characteristics of tick-borne encephalitis combined with Lyme borreliosis. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2000; 3: 25 – 28 (in Russian).
26. Stepanova K. B. the Clinical and immunological features of borreliosis in the background of chronic opisthorchosis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. [Epidemiology and infectious diseases]. 2004; 6: 24 – 27 (in Russian).
27. Utenkova E.O. Natural focal infections in the Volga-Vyatka district. PhD of med. sci. diss. Kirov; 2009 (in Russian).
28. Socinova L.D. Surveillance and control of infections transmitted by ticks in the Altai Republic. Doctorate of med. sci. diss. Omsk; 2009 (in Russian).
29. Matuschenko E.V. Improving laboratory verification of tick-borne infections in the conditions of increase of natural foci. Doctorate of med. sci. diss. Omsk; 2006 (in Russian).
30. Knapp K.L., Rice N.A. Human Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* in the United States. *Journal of Parasitology Research*. 2015. Article ID 587131.
31. Semenov V.A., Maltsev B.B. The Case of simultaneous disease of tick-borne encephalitis and babesiosis. *Medicina v Kuzbass*. [Medicine in Kuzbass]. 2004; 3: 43 – 44 (in Russian).
32. Aleshkovskaya E.S., Blagov N.A. Bazunov V.A. Clinical and epidemiological aspects of tick-borne mixed infection in endemic region. *Journal of Infectology*. 2013; 5:1: 44 – 47 (in Russian).
33. Aitov K.A. Characterization mixed forms of natural focal vector-borne infections transmitted by Ixodes ticks in the Region. *Zhurnal infektologii*. [Journal Infectology]. 2010; 2 (4): 42 – 43 (in Russian).
34. Pinevich A.S., Poponnikova T.V., Vahrameeva T.N., Bedareva T.Yu., Galieva G.Yu., Berdanova V.S. Clinical and etiological aspects of tick-borne mixed infections in children. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. [Mother and child in Kuzbass]. 2008; 3 (34): 30 – 35 (in Russian).
35. Poponnikova T.V., Subbotin A.V. Peculiarities of clinical manifestations of acute co-infection of tick-borne encephalitis and Ixodes tick-borne borreliosis in children. *Medicinskaya parazitologia i parazitarnye bolezni*. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 2005; 1: 7 – 9 (in Russian).
36. Leonova G.N., Yakushev S.S., Ivanis V.A., Dadachova O.B., Krylov N.I., Simakova A.I., Maistrovskaya O.S. Diagnostics of tick-borne mixed infections in Primorsky region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. [Epidemiology and infectious diseases]. 2005; 4: 25 – 31 (in Russian).
37. Fedchuk T.N. Clinical and neurological characteristics neochrome forms and tick-borne encephalitis mixed infections in the Udmurt Republic. Doctorate of med. sci. diss. Perm; 2008 (in Russian).
38. Lobzin Y.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. *Lyme borreliosis* (Ixodes tick-borne borreliosis). St. Petersburg; 2000 (in Russian).
39. Lesnyak O.M., Amos M.L. *Lyme borreliosis*. Ekaterinburg: Publishing house Ural state med. Academy; 1999 (in Russian).
40. Gordeets V.A., Chernikova A.A. Clinical and immunological aspects of tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis iskovovo. *Detskie infekcii*. [Children Infections]. 2009; 4: 15 – 18 (in Russian).
41. Laykovskaya E.E., Lesnyak O.M., Volkova L.I. Mixed infection of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. *Problems of tick-borne borreliosis. Sbornik nauchnih trudov*. [Digest of scientific papers]. Ed.: E.I. Korenberg. Moscow; 1993: 93 – 99 (in Russian).
42. Persing D.H., Conrad P.A. babesiosis occur: new insights from phylogenetic analysis. *Infect. Agents Dis*. 1995; 4 (4):182 – 195.
43. Aleshkovskaya E.S., Blagov N.A., Druzhinina T.A., Shalepo E.V. Ticks mixed infection (Ixodes tick-borne borreliosis and granulocyte erlichiosis of person) in the Yaroslavl region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. [Epidemiology and infectious diseases]. 2008; (2): 6 – 8 (in Russian).
44. Yastrebov V.K., Khazova T.G. Optimization of the system of epidemiological surveillance and prevention of tick-borne encephalitis. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2012; 1 (62): 19 – 25 (in Russian).