

УДК 616.91

DOI: 10.14427/jipai.2022.4.86

## Проблемы диагностики коксиеллёзной инфекции в аспекте персонализированного лечения

Я.Д. Янковская<sup>1,2</sup>, Т.А. Чеканова<sup>2</sup>, М.В. Кутателадзе<sup>1</sup>, К. Петремгвдlishvili<sup>2</sup>,  
Т.Я. Чернобровкина<sup>1</sup>, А.А. Скрыбина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Problems of diagnostics of coxiellosis infection in the aspect of personalized treatment

Ya.D. Yankovskaya<sup>1,2</sup>, T.A. Chekanova<sup>2</sup>, M.V. Kutateladze<sup>1</sup>, K. Petremgvdlishvili<sup>2</sup>,  
T.Ya. Chernobrovkina<sup>1</sup>, A.A. Skryabina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

### Аннотация

*Целью* настоящей работы является оценка встречаемости серологических маркеров лихорадки Ку (коксиеллёза) в группе пациентов, обратившихся за медицинской помощью в инфекционную клиническую больницу г. Москвы, и описание на клинических примерах особенностей течения и сложностей диагностики острой и хронической форм заболевания для обоснования выбора персонализированного лечения.

*Материалы и методы.* Методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучены образцы плазмы/сыворотки крови 111 пациентов, у которых в анамнезе и/или по клинико-эпидемиологическим данным был известен факт присасывания клеща, присутствовала лихорадка и другие признаки нарушения общего самочувствия и органопатологии.

*Результаты:* при острой форме и при хроническом течении коксиеллёза проведение лабораторной диагностики с применением изолированного метода ПЦР крови не всегда позволяет выявить возбудитель предполагаемого инфекционного заболевания, что может быть связано с отсроченным взятием материала на исследование и снижением бактериемии в крови, в том числе по причине ранее начатой антибиотикотерапии больных, и позволяет лишь предварительно исключить острую фазу лихорадки Ку. Уточнение диагноза достигалось путём дополнительного проведения анализов методом ИФА с выявлением качественно-количественной характеристики иммуноглобулинов IgM и IgG к антигенам возбудителя (*C. burnetii*). Приведённые

### Summary

*The aim* of this work is to evaluate the occurrence of serological markers of Q fever (coxiellosis) in a group of patients who sought medical help at the Moscow Infectious Diseases Clinical Hospital, and to describe, using clinical examples, the features of the course and the complexity of diagnosing acute and chronic forms of the disease to justify the choice of personalized treatment.

*Material and methods:* Using enzyme immunoassay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) methods, plasma/serum samples of 111 patients were studied, in whom the fact of tick bite was known in history and/or according to clinical and epidemiological data, fever and other signs were present. disorders of general well-being and organopathology.

*Results:* in the acute form and in the chronic course of coxiellosis, laboratory diagnostics using an isolated method of polymerase chain reaction in the blood does not always make it possible to identify the causative agent of the alleged infectious disease, which may be associated with delayed sampling of material for research and a decrease in bacteremia in the blood, including due to previously started antibiotic therapy of patients, and allows only to preliminarily exclude the acute phase of Q fever. Clarification of the diagnosis was achieved by additional analysis by ELISA with the identification of qualitative and quantitative characteristics of immunoglobulins IgM and IgG to the antigens of the pathogen (*C. burnetii*). The given clinical examples demonstrate the difficulties of verifying the diagnosis of acute and chronic forms of Q

клинические примеры демонстрируют сложности верификации диагноза острой и хронической форм лихорадки Ку в практической медицине и их преодоление путём комплексных ПЦР+ИФА диагностических исследований.

**Заключение:** результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости включения в протокол ведения пациентов с подозрением на инфекции, переносимые клещами, комплекса лабораторных исследований на наличие специфических маркеров лихорадки Ку (выявление возбудителя и антител к нему). Кроме того, для снижения риска развития хронической формы коксиеллёза рекомендуется длительный мониторинг динамики титров антител к *C. burnetii*, дифференцированный с учётом I и II фазовых состояний возбудителя и иммунологического ответа организма.

### Ключевые слова

Лихорадка Ку, коксиеллёз, *Coxiella burnetii*, инфекции, переносимые клещами, персонализированная терапия.

### Введение

Коксиеллёз (лихорадка Ку, лихорадка Q) – зоонозное заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным бактериальным патогеном *Coxiella burnetii*, распространённое во всём мире за исключением Новой Зеландии и Антарктиды [1]. Особенности коксиеллёза являются многообразие входных ворот, полиморфизм множественных клинических органопатологических проявлений, субклиническое течение у большинства (до 60%) инфицированных больных и развитие серьёзных осложнений в хронической стадии болезни [2, 3].

Наиболее распространёнными источниками заражения человека являются жвачные сельскохозяйственные животные, в том числе крупный рогатый скот, а также козы, овцы и птицы. В природе источниками инфекции *C. burnetii* являются в основном мелкие грызуны. Возбудитель лихорадки Ку переносится клещами разных родов [4-6], которые инфицируются коксиеллами на всех стадиях своего развития и способны передавать инфекцию трансвариально [7]. Млекопитающие, грызуны, птицы и клещи выделяют возбудителя с калом и другими биологическими жидкостями, приводя к его распространению с воздушными потоками на значительные расстояния [8-10].

Известны разнообразные механизмы передачи лихорадки Ку: аэрозольный, контактный, фекально-оральный, реже – трансмиссивный, причём среди городского населения преобладают фекально-оральный и аэрозольный.

Независимо от пути проникновения в организм человека (без первичного аффекта в месте

fever in practical medicine and overcoming them by means of complex PCR + ELISA diagnostic studies.

**Conclusion:** The results of this study indicate the need to include in the protocol for managing patients with suspected tick-borne infections a complex of laboratory tests for the presence of specific markers of Q fever (detection of the pathogen and antibodies to it). In addition, to reduce the risk of developing a chronic form of coxiellosis, long-term monitoring of the dynamics of antibody titers to *C. burnetii* is recommended, differentiated taking into account phases I and II of the pathogen and the immunological response of the body.

### Keywords

Q fever, coxiellosis, *Coxiella burnetii*, tick-borne infections, personalized therapy.

входных ворот) возбудитель через лимфатическую систему заносится в кровь, что соответствует первичной (малой) риккетсиемии. В крови возбудитель диссеминирует в паренхиматозные органы ретикулоэндотелиальной системы. Размножение возбудителя в фаголизосомах поражённых клеток приводит к нарушению их метаболизма с образованием в них вакуолей, заполненных коксиеллами. Поражённые коксиеллами клетки разрушаются, и возбудитель с токсинами (в виде липополисахаридного комплекса) вновь попадает в кровеносную систему с развитием вторичной (большой) риккетсиемии, что сопровождается развёрнутой клинической картиной. У большинства больных инфекционный процесс заканчивается выздоровлением с выработкой стойкого иммунитета. У части пациентов при снижении защитных сил организма возбудитель может длительно персистировать в организме, вызывая затяжное или хроническое течение болезни (фаза аллергизации организма).

Инкубационный период при лихорадке Ку колеблется от 10 до 40 дней, в среднем составляя 12-20 дней. Острое начало болезни встречается у 75% пациентов и характеризуется симптомокомплексом, схожим с гриппом. Примерно у 25% пациентов на 3-8-й дни болезни наблюдается полиморфная сыпь на коже живота, груди, боковых поверхностях туловища и спины. Поражения сердечно-сосудистой системы при острой лихорадке Ку могут быть представлены миокардитом, перикардитом, эндокардитом, а также нарушениями ритма. Другие возможные проявления острой формы лихорадки Ку представлены атипичной

пневмонией, реактивным гепатитом с желтухой, панкреатитом, лимфаденопатией средостения и брюшной полости, экстрапирамидными расстройствами и др. [5, 16-19]. Многообразие клинических проявлений острой лихорадки Ку связывают с механизмом заражения, инфицирующей дозой и исходным состоянием иммунной системы макроорганизма [17], что обуславливает проблемы ранней, и особенно дифференциальной диагностики. Развитие хронической формы лихорадки Ку отмечается в течение 3-6 месяцев после перенесённой острой инфекции в среднем у 5 % пациентов. При хроническом течении чаще всего развиваются осложнения в виде коксиеллёзного эндокардита с поражением клапанов сердца, инфицирования сосудистых протезов, развития аневризмы, остеомиелита позвоночника, гепатитов и др. [18, 21, 22].

Диагностика как острого, так и хронического коксиеллёза крайне затруднительна, поэтому необходимо использовать комплекс лабораторных исследований – молекулярно-генетических методов на наличие ДНК возбудителя в крови и выявление специфических антител к нему. При этом важное значение имеет дифференцированное выявление иммуноглобулинов разных классов (IgG, IgM) к антигенам *C. burnetii* в двух фазовых состояниях, позволяющих разграничить острую или хроническую формы болезни [23].

Диагноз острой инфекции может быть подтверждён при выявлении выраженной динамики уровня антител IgM и/или IgG II фазы в парных сыворотках (образцы сыворотки крови пациента, взятые с интервалом 10-20 дней). Антитела к коксиеллам фазы II образуются в крови больного через 7-15 дней с постепенным уменьшением их уровня [18]. Именно оценка динамики антител к антигенам возбудителя (I и II фаз развития *C. burnetii* в парных сыворотках) позволяет разграничить острую и хроническую стадии инфекционного процесса [19]. При острой инфекции титры IgG к антигенам возбудителя в фазе II, как правило, выше титров IgG в фазе I. При хроническом же коксиеллёзе количество антител IgG к коксиеллам фазы I больше количества антител IgG фазы II [20].

Цель работы заключалась в оценке встречаемости серологических маркеров лихорадки Ку в группе пациентов, обратившихся за медицинской помощью в инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1) г. Москвы с разными направлениями диагнозами; описании особенностей применения методов диагностического исследования коксиеллёза, зависящих от формы

течения заболевания; приведении клинических примеров коксиеллёза, демонстрирующих сложности верификации диагноза и важную роль комплексного подхода аналитических методов для характеристики острого или хронического этапа заболевания и выбора персонализированной терапии.

## Материалы и методы

Были изучены образцы плазмы/сыворотки крови 111 пациентов, проходивших обследование и лечение в ИКБ № 1 г. Москвы с апреля по октябрь 2021 года в связи с наличием у них лихорадки и/или факта присасывания клеща и/или по клинко-эпидемиологическим данным.

Сыворотки крови тех пациентов, в анамнезе которых отмечалось присасывание или напознание клещей, были протестированы с применением наборов зарегистрированных в РФ следующих реагентов:

- для скринингового определения IgG/IgM к возбудителю лихорадки Ку (наборы «*Coxiella burnetii* ELISA IgG», «*Coxiella burnetii* ELISA IgM» производства «Vicell S.L», Испания);
- избирательно для подтверждения и дифференциального выявления антител разных классов к коксиеллам Бернета в I и II фазовых состояниях применяли наборы реагентов производства компании «Virion/Serion Institute», Германия: «*Virion/Serion Coxiella burnetii* Phase I IgG», «*Virion/Serion Coxiella burnetii* Phase I IgA», «*Virion/Serion Coxiella burnetii* Phase II IgG», «*Virion/Serion Coxiella burnetii* Phase II IgM»;
- для определения IgM/IgG к боррелиям – наборы «*Anti-Borrelia* ELISA (IgM)» и «*Anti-Borrelia* ELISA (IgG)» производства EUROIMMUN AG, Германия;
- для определения IgG/IgM к риккетсиям группы клещевой пятнистой лихорадки использовали наборы «*Rickettsia conorii* ELISA IgG/IgM» (Vicell S.L, Испания).

Образцы сывороток крови всех пациентов были исследованы на 1-2-й день обращения за медицинской помощью, дополнительно у 5 из 111 пациентов было проведено серологическое исследование в парных образцах сыворотки через 14-30 дней наблюдения.

Избирательно у некоторых пациентов проводились исследования плазмы крови на наличие возбудителей боррелиозной инфекции, вируса клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека методом полимеразно-цеп-

ной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с применением наборов реактивов производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора: «Ампли-Сенс® TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* / *E. muris*-FL», «АмплиСенс® *Coxiella burnetii*-FL», «АмплиСенс® *Rickettsia* spp. SFG-FL».

### Результаты и их обсуждение

У 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин) из 111 обследованных после предварительно полученных отрицательных значений ПЦР-тестирования дополнительно проводились серологические исследования, которые позволили выявить IgM и/или IgG к *C. burnetii*. Все пациенты обратились за медицинской помощью в мае-июне 2021 г. и имели в анамнезе сведения о контакте с клещами, причём один больной отмечал только снятие клещей с домашнего животного. Как удалось выяснить при сборе эпидемиологического анамнеза, пациенты до обращения к врачу территориально находились в одной из областей вблизи Московского региона (Тульской, Ярославской, Владимирской, Рязанской), а четверо – в различных районах Московской области. И лишь у одного пациента в анамнезе были неоднократные случаи присасывания клещей до 2020 г.

Стационарное лечение получили 5 пациентов из 111, которые были госпитализированы с 5-го по 30-й дни болезни со следующими направлениями диагнозами: внебольничная пневмония (двое), клещевой боррелиоз (один), трахеобронхит (один), клещевой энцефалит (один пациент). Ведущими жалобами при обращении являлись повышение температуры от 37,8 до 39 °С и ощущение общей слабости. У трёх пациентов в анамнезе были артралгии, у двух пациентов отмечалась мигрирующая эритема. В клиническом анализе крови только у двух пациентов отмечалась умеренная тромбоцитопения (до  $130 \times 10^9/\text{л}$ ) и снижение уровня гемоглобина (до 105 г/л).

Из амбулаторных пациентов, которые обращались за консультативной помощью после присасывания клеща и не предъявляли активных жалоб, лишь у одного была выявлена мигрирующая эритема. Уточняющая дополнительная диагностика требовалась, поскольку у поступивших пациентов не проводилось исследование самих клещей на наличие возбудителя инфекционного заболевания, кроме одного больного, который перед обращением в ИКБ № 1 г. Москвы обследовался самостоятельно, и обнаружение у него в сыворотке крови иммуноглобулинов класса М к антигенам боррелий послужило основанием для его госпитализации в ИКБ № 1 г. Москвы.

У 6 из 10 обследуемых в сыворотке крови одновременно с антителами к возбудителю лихорадки Ку были дополнительно выявлены антитела к другим возбудителям: у одного – к антигенам риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки; у двух других – антитела классов М и G к антигену клещевого энцефалита и ещё у троих пациентов регистрировались антитела к антигенам боррелий. Таким образом, наличие специфических антител к *C. burnetii* классов М и/или G выявлено в сыворотке крови у четырёх пациентов из десяти, что доказывает важную роль дифференцированного подхода к диагностике и, соответственно, к лечению больных лихорадкой Ку. Ведущие экспертные рабочие группы по Ку-лихорадке рекомендуют для терапии острого коксиеллёза доксициклин продолжительностью 14 дней. Также они рекомендуют лечение пациентов с хронической инфекцией доксициклином и гидроксихлорохином в течение 18-24 месяцев в зависимости от локализации инфекции и серологического ответа. Необходимо проводить серологический мониторинг для предотвращения рецидивов заболевания: рекомендуется измерять уровни специфических антител в сыворотке крови сроком до 5 лет [25].

Приведённые ниже клинические примеры из нашей практики демонстрируют сложности верификации диагнозов острой и хронической форм лихорадки Ку.

### Клинический пример № 1

В инфекционный стационар г. Москвы поступила пациентка М. 62 лет на двенадцатый день болезни с жалобами на повышение температуры до 39 °С, выраженную слабость, малопродуктивный кашель, периодические головокружения, ощущение тяжести в грудной клетке и одышку при физической нагрузке. Присасывание клеща в подколенную область отметила 02.05.2021 г., находясь на даче в Ярославской области. Клещ не исследовался, эритему в области укуса пациентка отрицает. На 3-й день после укуса клеща пациентка отметила повышение температуры тела до 39 °С. С 10 мая, то есть на 8-й день после укуса клеща, обратилась за консультацией к врачу и начала принимать амоксициллин в дозе 500 мг 2 раза в день, без эффекта. В связи с сохраняющейся высокой лихорадкой пациентка была госпитализирована бригадой скорой помощи в 4-е инфекционное отделение ИКБ № 1 с диагнозом «внебольничная пневмония», состояние после укуса клеща.



Состояние при поступлении расценено как средней тяжести, отёков, геморрагий и экзантем не отмечено. При осмотре на коже левой подколенной области визуализировалась язвочка, покрытая корочкой до 3 мм в диаметре, без зуда и эритемы. Периферические лимфоузлы не пальпировались. В лёгких аускультативно хрипы не выслушивались, дыхание везикулярное, ослабленное слева, ЧДД – 23 в мин. АД – 125/85 мм.рт.ст., пульс – 80 ударов в минуту. Печень и селезёнка не пальпировались. Физиологические отправления в норме.

Биохимический анализ крови без особенностей, уровень С-реактивного белка увеличен, 45 мг/л (норма – до 5 мг/л), фибриногена – также увеличен до 6,9 г/л (норма – до 4 г/л). Результаты ПЦР-исследования на наличие возбудителей клещевого энцефалита, анаплазмоза, коронавируса, гриппа типа А и В – отрицательные. Антитела к *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* IgG и IgM не обнаружены. Авидность антител IgG к цитомегаловирусу – 84 % (высокоавидные постинфекционные).

На компьютерной томографии органов грудной клетки от 16.05.22 г. отмечена картина двусторонней интерстициальной пневмонии с преимущественным поражением левого лёгкого. В стационаре назначена базисная внутривенная дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1 г 2 раза в день парентерально. Пациентка выписана с улучшением на 8-й день пребывания в стационаре.

По эпидемиологическим показателям (присасывание клеща) по данному случаю было принято решение провести исследования на наличие маркеров инфекций, передающихся клещами, а также на маркеры лихорадки Ку методами ПЦР и ИФА. Молекулярно-генетические маркеры возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека, коксиеллёза в крови не были выявлены.

При исследовании сыворотки крови от 18.05.2021 г в ИФА были определены IgM к антигенам боррелий с коэффициентом позитивности (КП) = 2,5 (положительный результат при КП больше 1,1), результат IgG к боррелиям – отрицательный. Также методом ИФА с применением наборов производства «Vicell S.L» были выявлены IgM к *S. burnetii* фазы II (КП = 16,9; положительный результат при КП выше 11) при отсутствии IgG.

При исследовании методом ИФА образцов парной сыворотки крови, взятых спустя две недели, были получены следующие результаты: IgM

к антигенам боррелий с КП = 2,9 – положительный результат, а IgG к боррелиям – отрицательный результат; IgM к антигенам *S. burnetii* фазы II не были выявлены, определение IgG к антигенам *S. burnetii* фазы II показало сомнительный результат.

Для уточнения результатов лабораторного тестирования на наличие маркеров коксиеллёза парные сыворотки крови были изучены методом ИФА с применением тест-систем производства «Virion/Serion Institute», Германия, позволяющих дифференцировать антитела разных классов к антигенам *S. burnetii* I и II фаз. В первом и втором образцах сыворотки крови пациентки М. не были выявлены IgG/IgA к антигенам *S. burnetii* фазы I, однако в первом образце подтвердилось наличие IgM к *S. burnetii* фазы II с оптической плотностью (ОП) = 0,897 о.е. (при интерпретации значения анализа выше 0,680 о.е. как положительного результата). Во втором образце сыворотки в результате начатого лечения было отмечено снижение ОП до 0,671 о.е., что диагностически расценивалось как сомнительный (или пограничный с нормой) результат по исследованию IgM. Вместе с тем при анализе на IgG к антигенам *S. burnetii* фазы II во втором образце сыворотки крови была выявлена обратная картина, а именно нарастание величины ОП до уровня сомнительного/пограничного значения по сравнению с результатом в первом образце. Полученные результаты комплексного поэтапного лабораторного исследования свидетельствовали в пользу диагноза микст-инфекции (иксодовый клещевой боррелиоз + коксиеллёз в острой стадии). Больная была выписана на 19-й день болезни в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста с рекомендациями динамического исследования специфических антител к возбудителям в течение длительного времени, а также и других клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность распознавания коксиеллёзной инфекции в острой стадии в случае отсутствия настороженности врачей в отношении лихорадки Ку и возможность предотвращения диагностической ошибки путём проведения дополнительного специфического лабораторного исследования в парных образцах сыворотки крови.

## Клинический пример № 2

Нами проведено исследование пациента К., 1949 г. рождения, госпитализированного в инфекционный стационар по скорой помощи с жалобами на сухой кашель и лихорадку до фебриль-

ных цифр в течение месяца, с предварительным диагнозом «ОРВИ, острый трахеобронхит».

Пациент К. считал себя больным с 15 марта 2021 года, когда отметил повышение температуры до 39 °С. С 19 по 29 марта находился на лечении в ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ с диагнозом «обострение хронического простатита». Выписан из стационара с улучшением, но с сохраняющейся субфебрильной температурой и жалобами на боли в правой поясничной области с иррадиацией в правый тазобедренный сустав и бедро. Больной вновь обратился к терапевту в поликлинику 5.04.2021 г. с жалобами на повышение температуры до 39 °С, кашель, слабость, боли в пояснице. Прошёл амбулаторное лечение левофлоксацином, арбидолом, лазолваном без ожидаемого эффекта. За время лечения пациенту дважды проводилось томографическое исследование органов грудной клетки; ПЦР-исследование на SARS-CoV-2. Результат был отрицательным. В связи с сохраняющейся повышенной температурой, слабостью, продуктивным кашлем 13.04.2021 г. пациент был госпитализирован в 9-е инфекционное отделение ИКБ № 1 г. Москвы с диагнозом «ОРВИ, трахеобронхит, лихорадка неуточненной этиологии».

Из детального изучения анамнеза жизни пациента К. выяснилось, что он страдает хронической ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 3-го функционального класса, гипертонической болезнью 2-й степени, атеросклерозом аорты и сосудов головного мозга, хроническим пиелонефритом, хроническим бронхитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, фиброзом печени. В 2013 г. проходил лечение в стационаре по причине травмы позвоночника, с тех пор его периодически беспокоят боли в поясничной области. В 2014 г. с диагнозом «неспецифический остеомиелит» лечился в противотуберкулёзной больнице, однако данных за туберкулёзную инфекцию получено не было. За год до настоящего заболевания пациент неоднократно замечал и снимал с себя клещей, находясь на даче во Владимирской области.

Состояние больного при настоящем поступлении в стационар было расценено как средней тяжести. Температура тела – 38,7 °С. В лёгких выслушивались сухие хрипы, тоны сердца были приглушены, ритмичны; периферических отёков и геморрагий нет. Частота дыхания – 18/мин, артериальное давление – 130/80 мм.рт.ст. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Следов от расчёсов и укусов не найдено. Живот мягкий при пальпации и безболезненный во всех отделах. При

пальпировании печень плотная, увеличенная на 4 см ниже края правой рёберной дуги и увеличенная селезёнка. Стул оформленный, регулярный.

Учитывая наличие в общем анализе мочи лейкоцитурии, эритроцитурии, бактериурии, была заподозрена инфекция мочевыводящих путей, назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1 г дважды в день, внутримышечно, с пробиотиками. Температура тела пациента нормализовалась на 2-й день пребывания в стационаре. В общем анализе крови отмечалась умеренная тромбоцитопения ( $121 \times 10^9/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови – повышение активности щелочной фосфатазы (240 Ед/л) и С-реактивного белка (15 мг/л). На ЭКГ – признаки блокады левой ножки пучка Гиса.

По совокупности сведений из анамнеза жизни, результатов проведённых клинико-лабораторных и инструментальных исследований было принято решение о дополнительных анализах сыворотки крови методами ПЦР и ИФА на наличие специфических маркеров инфекций, передающихся членистоногими, а также лихорадки Ку. Методом ПЦР не были выявлены генетические маркеры возбудителей боррелиозной инфекции, вируса клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека, коксиеллёза. Однако при исследовании сыворотки крови путём ИФА были обнаружены IgG к антигену *C. burnetii* фазы II (ОП = 1,121 о.е., положительный результат при значениях выше 0,78 о.е.) наряду с отсутствием IgM к коксиеллам Бернета фазы II. Учитывая, что IgG к коксиеллам II фазы могут длительно персистировать в кровотоке, для уточнения стадии заболевания было проведено дополнительное исследование на наличие IgG/IgA к *C. burnetii* фазы I, повышение уровней которых может свидетельствовать в пользу развития хронической лихорадки Ку. В исследуемых образцах крови пациента были выявлены IgA к *C. burnetii* фазы I с показателем ОП = 1,500 о.е. (результат расценивается как положительный при значении выше 1,081 о.е.), что, с вероятностью, свидетельствовало о давности инфицирования больного, которое оставалось нераспознанным длительный период времени. Известно, что повышение уровней IgG к коксиеллам фазы I высоко коррелирует с развитием осложнений при хроническом, часто нелеченом коксиеллёзе, что и отмечалось у нашего больного. Хронический коксиеллёз может сопровождаться периодами обострения заболевания. Это находит лабораторное подтверждение в виде повышения уровней антител, особенно к

липополисахаридному комплексу коксиелл в I фазовом состоянии в ответ на очередное увеличение концентрации возбудителя в кровотоке [24].

Больной был выписан 19.04.2021 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста с рекомендациями динамического исследования в течение длительного времени специфических антител, а также и других клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность распознавания коксиеллёзной инфекции в хронической стадии без проведения специфических лабораторных исследований при отсутствии оправданной настороженности врачей в отношении лихорадки Ку. С целью преодоления подобных диагностических проблем и последствий полиорганных осложнений для формирования подходов к эффективной персонализированной терапии рекомендуется своевременное проведение дополнительных анализов на IgG маркеры к коксиеллам в I и II фазовых состояниях.

### Заключение

Лихорадка Ку характеризуется изменчивостью своей клинической картины, часто клинически маскируется под другие заболевания, что не исключает вероятность недиагностируемых случаев, в том числе микст-инфекций.

Полученные нами результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о том, что коксиеллёз встречается в Московском регионе и соседних с ним субъектах, однако его распознавание и лабораторная верификация сопряжены с определёнными сложностями. По нашим наблюдениям, при острой форме и при хроническом течении коксиеллёза методом ПЦР в крови не всегда выявляется возбудитель, что предварительно позволяло либо исключить острую фазу лихорадки Ку, либо объяснялось отсроченным взятием материала на исследование и снижением бактериемии в крови, в т.ч.

по причине начатой антибиотикотерапии. Дополнительное проведение анализов методом ИФА с выявлением качественно-количественной характеристики иммуноглобулинов IgM и IgG к антигенам возбудителя (*C. burnetii*) позволяет надёжно верифицировать диагноз, так как выявляет дифференцированный ответ иммунной системы организма в зависимости от I или II фазы состояния возбудителя при хронической форме коксиеллёза. Это способствует уточнению диагноза и обоснованию выбора потенциально эффективной патогенетической терапии.

Проведённое нами исследование и анализ примеров из практики демонстрируют целесообразность выделения группы пациентов с наличием маркеров к *C. burnetii* для динамического наблюдения и дополнительного специфического лабораторного обследования на наличие маркеров лихорадки Ку (путём комплексного выявления антител и возбудителя методом ПЦР) с подозрением на инфекции, переносимых клещами. Кроме того, рекомендуется обращать особое внимание на лиц старшего возраста и длительно лихорадящих пациентов для исключения у них коксиеллёзной инфекции. Особое значение приобретает полнота сбора анамнеза настоящей болезни, а также перенесённых ранее заболеваний и эпидемиологических данных.

Настоящее исследование показало, что отрицательный результат изолированного ПЦР-исследования не исключает инфицирования коксиеллами и, кроме того, таит угрозу перехода заболевания в хроническую стадию и ухудшение состояния здоровья пациента. Путём дополнительных специфических серологических анализов удаётся более прицельно изучить клинический и биологический материал при наличии соответствующих диагностикумов и, как показано на клинических примерах, объективно верифицировать диагноз, обосновать персонализированное лечение и программу дальнейшего ведения больных.

### Литература

1. Salifu S.P., Bukari A.R.A., Frangoulidis D. et al. Current perspectives on the transmission of Q fever: Highlighting the need for a systematic molecular approach for a neglected disease in Africa. *Acta Trop.* 2019; 193:99-105. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.02.032.
2. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev Infect Dis.* 1983;5(4):790-800. doi: 10.1093/clinids/5.4.790.
3. Maurin M., Raoult D. Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999; 12(4):518-553.
4. Škultéty L. Q fever and prevention. *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* Spring 2020;69(2):87-94.
5. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. Руководство для врачей. СПб, ЭЛБИ-СП, 2002, 473 с.
6. Honarmand H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:131932. doi: 10.1155/2012/131932.
7. Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю. и соавт. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации

и странах Европы: реалии и проблемы. Проблемы особо опасных инфекций. 2015;4:49-54.

8. Kazar J. Q fever. In book: Kazar J., Toman R., editors. Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Bratislava, Slovakia: Slovak Academy of Sciences. 1996: 353-362.

9. Kobayashi T., Castillo F.C., Barker J.H. et al. *Coxiella burnetii* vascular graft infection. IDCases. 2021;25:01230. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01230.

10. Van den Brom R., van Engelen E., Roest H.I. et al. *Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review. Vet Microbiol. 2015;181(1-2):119-29. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.07.011.

11. Cutler S.J., Bouzid M., Cutler R.R. Q fever. Journal of Infection. 2007;54(4):313-318.

12. Domingo P., Munoz C., Franquet T. et al. Acute Q fever in adult patients: report on 63 sporadic cases in an urban area. Clinical Infectious Diseases. 1999;29(4):874-879.

13. España P.P., Uranga A., Cillóniz C. et al. Q Fever (*Coxiella burnetii*). Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(4):509-521. doi: 10.1055/s-0040-1710594.

14. Espí A., Del Cerro A., Oleaga Á. et al. One Health Approach: An Overview of Q Fever in Livestock, Wildlife and Humans in Asturias (Northwestern Spain). Animals (Basel). 2021;11(5):1395. doi: 10.3390/ani11051395.

15. Dijkstra F., van der Hoek W., Wijers N. et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012;64(1):3-12. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x.

16. Карпенко С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллёза. Вестник новых медицинских технологий. 2013;20(3):117-122.

17. Малов В.А., Горобченко А.Н., Гюлазян Н.М. и соавт. «Неясная лихорадка»: восемьдесят лет спустя. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017;22(4):200-207. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-4-200-207.

18. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O. et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol. Rev. 2017;30(1):115-190.

19. Elena E., Aída G.-D., José A. et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. Intern. J. of Infect. Dis. 2014;26:162-164. doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.016.

20. Лубова В.А., Леонова Г.Н. Ку-лихорадка - природно-очаговый зооноз. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(4):97-101. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-97-101.

21. Houpikian P., Habib G., Mesana T. et al. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. Clin. Infect. Dis. 2002;34(5):e28-31. doi: 10.1086/338873.

22. Landais C., Fenollar F., Thuny F. et al. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. Clin Infect Dis 2007;44(10):1337-40.

23. Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Неталиева С.Ж. и соавт. Диагностическая значимость определения спектра анти-тел к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018;(4):165-171. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171.

24. Wegdam-Blans M.C., Kampschreur L.M., Deising C.E. et al. Dutch Q fever Consensus Group. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. Journal of Infection. 2012; 64(3):247-259.

25. Anderson A., Bijlmer H., Fournier P.E. et al. Diagnosis and management of Q fever-United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. MMWR Recomm Rep 2013;62(RR-03):1-30.

## Сведения об авторах

Янковская Янина Дмитриевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>.

Чеканова Татьяна Александровна – к.б.н., заведующий лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.

Кутателадзе Марина Михайловна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Петремгвлишвили Кетеван – младший сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>.

Чернобровкина Татьяна Яковлевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-3168-2169>.

Скрябина Анна Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>.

Адрес для корреспонденции: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ. e-mail: [anna.skryabina.85@mail.ru](mailto:anna.skryabina.85@mail.ru).

Поступила 5.12.2022 г.