

С.А. Пшеничная, В.В. Кунина

## СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОКСИЕЛЛЕЗА

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. инфекционных болезней

**Резюме.** Рассмотрены клинико-эпидемиологические особенности современного течения и лабораторной диагностики Ку- лихорадки (КЛ), или коксиеллеза, одного из зоонозных природно-очаговых инфекционных заболеваний Воронежской области.

Коксиеллез – это системное природно-очаговое зоонозное заболевание, которое имеет чрезвычайно широкий географический ареал. Наша область официально входит в статистику регионов, где болезнь регистрируется почти ежегодно. Трудности клинической диагностики Ку- лихорадки обусловлены выраженным полиморфизмом проявлений болезни и отсутствием патогномичных симптомов. Возможность хронического течения с развитием эндокардита ухудшает прогноз болезни из-за высокой летальности (до 60%). Это заболевание требует внимания и тщательного изучения современными врачами-интернистами.

Для постановки диагноза необходимо учитывать эпизоотологические данные, эпидемиологический анамнез, клинические проявления болезни, результаты лабораторных исследований, направленных на обнаружение антител к коксиеллам Бернета и ДНК возбудителя: методы иммуно-ферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Ключевые слова:** Ку-лихорадка, коксиеллез, *Coxiella burnetii*, клиническая картина, ИФА.

**Актуальность.** В Воронежской области находятся природные очаги нескольких эндемичных зоонозных заболеваний: лихорадки Западного Нила, иксодового клещевого боррелиоза, туляремии, бруцеллеза, лептоспироза, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и Ку- лихорадки [1].

Широко распространенная на нашей территории в 80-х годах прошлого века, КЛ в настоящее время, встречается крайне редко и многие современные клиницисты не имеют информации об этом сложном для диагностики, «забытом» заболевании [2]. В 21 веке в Российской Федерации регистрируются преимущественно спорадические случаи КЛ (от 8 до 284 в год) [3,4]. Наша область официально входит в статистику регионов, где болезнь выявляется почти ежегодно. Официальные данные о регистрации КЛ в России не отражают реальное распространение этой инфекции. По различным литературным данным бессимптомное течение болезни в эндемических очагах встречается нередко и в пользу этого свидетельствует обнаружение антител к коксиеллам у 6-15% здоровых людей, у которых анамнестически не было указаний на перенесенное лихорадочное заболевание неясного генеза [5,6].

Лихорадка Ку – классическое зоонозное природно-очаговое заболевание, имеющее убиквитарное распространение, за исключением Антарктиды и Новой Зеландии [2]. Она характеризуется множественностью источников и факторов передачи инфекции (молоко, мясо, шкуры, вода, солома, пыль и др.). С наибольшей частотой заражение людей происходит прямо или опосредованно от сельскохозяйственных животных. Ведущее значение имеют аспирационный и контактный пути передачи, меньшее – алиментарный. Инфицируются все люди, оказавшиеся в области действия аэрозоля, контаминированного коксиеллами [3,5].

В большинстве случаев острая форма инфекции протекает как гриппоподобное заболевание легкой или средней тяжести. Летальность при спорадических случаях – не выше 1%. Осложнения этого заболевания, такие, как пневмония, гепатит и часто развивающийся при хронической форме эндокардит, утяжеляют прогноз. Летальность среди больных лихорадкой Ку с осложнением в виде эндокардита может достигать 60 %. КЛ у беременных приводит к выкидышам и преждевременным родам [6].

Для практикующих врачей клиническая диагностика КЛ представляет значительные трудности, как в силу редкой встречаемости, так и из-за выраженного полиморфизма проявлений болезни и отсутствия патогномичных симптомов. Именно поэтому ведущее значение в диагностике коксиеллеза принадлежит методам специальной диагностики. В России рекомендованы к использованию методы ИФА и ПЦР[5,7].

Перспективным является недавно разработанный метод оценки avidности IgG к антигенам I и II фаз *Coxiella burnetii* в иммуноферментном анализе, что позволит уточнить стадию лихорадки Ку, особенно в отсутствии парных сывороток крови и при получении отрицательного результата ПЦР [8].

Цель исследования – дать анализ современных сведений по клинико-эпидемиологической характеристике и лабораторной диагностике Ку-лихорадки в Воронежской области.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной цели нами были проанализированы истории болезней шести больных, находившихся на лечении в Воронежской областной клинической инфекционной больнице (БУЗ ВО ВОКИБ) в течение 2012 - 2021 годов с диагнозом «Ку- лихорадка».

Все пациенты получали комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общие анализы крови, мочи, биохимические тесты, УЗИ, ЭКГ, рентгенографическое исследование, консультации узких специалистов. С целью проведения дифференциального диагноза с конкурирующими заболеваниями, протекающими с длительными лихорадками, больным проведено дополнительное серологическое, иммунологическое и ПЦР-обследование на ГЛПС, бруцеллез, лихорадку Западного Нила, туляремию, лептоспироз, а также на вирусы группы герпесов 4-6 типов, парентеральные вирусные гепатиты, респираторный хламидиоз и микоплазмоз, некоторые гельминтозы и на онкомаркеры.

Верификация диагноза КЛ осуществлялась выявлением в сыворотке крови больных специфических антител в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием коммерческой тест-системы «*Coxiella burnetii* Phase 2 IgM» для определения антител класса IgM к возбудителю Ку лихорадки (2 фазы) производства «Институт Вирион/Серион ГмбХ» Германия (на базе клинико-диагностической лаборатории больницы) и «*Coxiella burnetii* ELISA IgG» для обнаружения нарастания индекса антител IgG при исследовании парных сывороток крови (в лаборатории особо опасных инфекций АИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области»).

Данные по заболеваемости КЛ в регионе получены из Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Воронежской области» за 2012-2020 гг.

**Полученные результаты и их обсуждение.** Согласно официальным статистическим данным за последнее десятилетие в Воронежской области зарегистрировано 28 подтвержденных случаев заболевания лихорадкой Ку у людей: в 2012 г. - 5, 2013 г.- 3, 2014 г.- 4, 2017 г.- 3, 2018 г.- 4, 2019 г.-8, в 2021 г.- 1.

За этот же период в стационаре БУЗ ВО ВОКИБ находились на лечении всего 6 больных КЛ: в 2017 году – 1, в 2019 г.- 4 , 2021 г.-1. Средний возраст пациентов составил 52,5 года (от 24 до 77 лет). Большинство больных (83,3%) имели коморбидную патологию: ХОБЛ (n=2), сахарный диабет 2 типа (n=1), хронический холецистит, панкреатит (n=1), ИБС, состояние после АКШ (n=1). Заболевание регистрировалось преимущественно в летне-осеннее время (83,3%) у жителей сел (50%) и реже – у жителей г. Воронежа, выезжающих летом на дачи (33,3%). Во всех этих пациентов не исключался контакт с крупным и мелким рогатым скотом, птицей и употребление продукции животноводства, лишь у одного больного эпидемиологический анамнез отсутствовал. До госпитализации в стационар 66,7% больных (n=4) получали от одного до трех курсов антибактериальной терапии, включающей цефалоспорины 3 поколения, полусинтетические пенициллины и респираторные фторхинолоны.

Оценивая клиническую картину заболевания, следует отметить, что у всех больных ведущим проявлением болезни была длительная лихорадка. В связи с этим, четверо из них лечились до поступления в клинику в стационарах по месту жительства с диагнозами инфекционный мононуклеоз, пневмония, острый бронхит, хронический бронхит в стадии обострения, а лихорадка продолжалась от 11 дней до 52 дней, составляя в среднем  $36,33 \pm 13,49$  дня.

Заболевание в большинстве случаев начиналось остро, причем, выраженность температурной реакции была значительной (66,7%), составляя в среднем  $38,3 \pm 0,89^\circ\text{C}$ , а у части больных (33,3%) было подострое начало с длительным субфебрилитетом  $37,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Общая продолжительность лихорадки за весь период заболевания значительно варьировала от 17 до 60 дней, составляя в среднем  $44,2 \pm 14,38$  дня.

Согласно данным литературы при отсутствии специфического лечения к лихорадке постепенно присоединяются признаки поражения различных органов. У наших больных преобладал бронхо-пневмонический вариант болезни и ведущими симптомами были признаки поражения органов дыхания: сухой кашель отмечали 83,3% больных (n=5), одышку - 33,3% (n=2), боли в грудной клетке - 16,7% (n=1). При физикальном обследовании больных у всех выслушивалось жесткое дыхание, у половины пациентов - сухие хрипы, снижение сатурации кислорода до 92% (n=1) и 96% (n=2). Однако только у одной больной рентгенологически была выявлена внегоспитальная правосторонняя сегментарная пневмония в нижней доле, которая

медленно разрешилась к концу 6 недели заболевания, в остальных случаях рентгенологических изменений со стороны органов грудной клетки выявлено не было.

Кроме вышесказанного, у больных выявлялись симптомы поражения нервной системы, особенно, вегетативной: у 83,3% (n=5) отмечалась общая слабость, у 66,7% больных (n=4) - выраженная потливость, а у половины пациентов (n=3) - озноб, анорексия, реже беспокоили артралгии и миалгии (33,3%), а также головная боль и нарушение сна (16,7%). Типичные по данным литературы изменения со стороны сердечнососудистой системы (брадикардия, гипотония, глухость сердечных тонов) у большинства наших больных отсутствовали (83,3%). Лишь у одной пациентки молодого возраста отмечалась брадикардия в пределах 52-58 ударов в минуту, не сопровождавшаяся какими-либо жалобами, аускультативными и электрокардиографическими изменениями.

При анализе электрокардиограмм у 66,7% больных (n=4) выявлялись умеренные изменения в миокарде, связанные, вероятнее, с коморбидными заболеваниями возрастных пациентов. Также, у 66,7% пациентов (n=4) мы находили гепатомегалию без желтухи, у 33,3% - спленомегалию (n=2). К моменту выписки больных из стационара размеры печени и селезенки пришли к норме. Каких-либо других органных изменений выявлено не было.

В гемограмме у всех больных был нормоцитоз, средние показатели лейкоцитов крови составили  $6,33 \pm 2,64 \times 10^6/\text{л}$  (от  $4,01 \times 10^6/\text{л}$  до  $10,14 \times 10^6/\text{л}$ ). Достоверно значимых изменений в лейкоцитарной формуле выявлено не было, СОЭ у большей части пациентов (66,7%) было умеренно ускорено, в среднем составляя  $16,6 \pm 14,4$  мм/час (от 4 до 37 мм/ч). В общем анализе мочи у половины больных обнаруживали следы белка (0,03-0,2 г/л) без изменений в осадке. При анализе результатов биохимического исследования крови лишь у 33,3% пациентов (n=2) отмечено небольшое повышение АЛТ (до 44 и 61 Ед/л), в среднем составляя  $30,16 \pm 8,63$  Ед/л. Остальные биохимические показатели не отклонялись от нормы. Перед выпиской лишь у 33,3% (n=2) больных сохранялась ускоренная СОЭ в пределах 26-30 мм/час, у остальных пациентов общеклинические и биохимические тесты были нормальными.

Диагноз верифицирован обнаружением специфических IgM 2 фазы (n=3) и нарастанием индекса антител IgG в диагностических титрах 1: 100 – 1:200 в парных сыворотках (n=3).

После подтверждения диагноза КЛ больные получали этиотропную терапию доксициклином в средних терапевтических дозировках с положительным эффектом: у всех пациентов нормализовалась температура, не беспокоила слабость, потливость и другие симптомы болезни и у большинства (83,3%) исчез затяжной кашель. Острое и подострое течение болезни отмечалось в равных долях (n=3), у всех больных было среднетяжелое течение, осложнений за время пребывания в клинике не регистрировались. Средние сроки лечения в стационаре составили  $12,5 \pm 5,41$  дня.

Таким образом, оценка полученных данных на ограниченном количестве больных помогла установить некоторые клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности современного течения Ку- лихорадки в Воронежской области.

Так, в Центральном Черноземье, ранее довольно активном эндемичном очаге коксиеллеза, в наши дни Ку лихорадка диагностируется крайне редко. Учитывая, что при этом заболевании не имеется каких-либо характерных опорно-диагностических и лабораторных признаков, диагностика осуществляется только на основе современных иммунологических тестов (ИФА). Клиническая картина заболевания у наших пациентов не отличалась существенно от литературных данных. Ведущим клиническим симптомом КЛ у всех больных, как и ранее, была длительная лихорадка. Наиболее частыми органными нарушениями были признаки поражения дыхательной системы в виде бронхита и реже – пневмонии, а также поражения нервной системы, особенно, вегетативной, в виде слабости, озноба, потливости, реже - нарушения сна, анорексии и головной боли. Для больных КЛ не характерными, а скорее, исключаящими диагноз, симптомами являются катаральные явления, экзантема, лимфоаденопатия. Гепатомегалия, описываемая в литературе как наиболее частый симптом при коксиеллезе, в нашем наблюдении выявлялась у 66,7% больных, а ферментемия - лишь у 33,3%. В крови больных мы не видели лейкопении и лимфоцитоза ни в одном случае. Гемограмма характеризовалась нормоцитозом на нижней границе без диагностически значимых изменений в лейкоцитарной формуле, а также ускоренной СОЭ. На фоне проводимой этиотропной терапии получен положительный клинический эффект. Несмотря на длительность лихорадочного периода, у всех пациентов нашего наблюдения заболевание носило доброкачественный характер, случаев осложнения и хронизации заболевания не отмечалось.

**Выводы.** На разборе клинических случаев мы пытались показать, что для практикующих врачей клиническая диагностика КЛ представляет значительные трудности не только по причине редкой встречаемости манифестных форм, но, главное, из-за выраженного полиморфизма проявлений болезни и отсутствия опорных симптомов. В связи с этим, ведущее значение в диагностике Ку- лихорадки принадлежит методам специальной диагностики, таким, как ИФА и ПЦР. Проведенное исследование еще раз укоренило постулат о том, что наличие у больных нашего региона в любое время года, но чаще в летне-осенний период, лихорадки продолжительностью свыше 5 дней, этиология которой не расшифрована, требует включения в диагностический поиск серологическое обследование в динамике на выявление антител к *Coxiella burnetii* и использования в качестве этиотропной терапии антибиотиков тетрациклиновой группы, показавших наибольшую эффективность как по данным литературных источников, так и по нашим наблюдениям.

#### **Литература.**

1. Прутулина Ю.Г., Саломехин Г.Г., Целиковский А.В. и др Клинико-эпидемиологические особенности природно-очаговых заболеваний в Воронежской области // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2010. - № 17 (17). - С. 173-177.
2. Малов В.А., Горобченко А.Н., Гюлазян Н.М. и др. «Неясная лихорадка»: восемьдесят лет спустя // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2017. – 22 (4). - С. 200-207.
3. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю. Анализ заболеваемости лихорадкой Ку в Российской Федерации в период с 1957 по 2019 год // Проблемы особо опасных инфекций. –

2021.- №3. - С. 141-146.

4. Лукин Е.П., Мищенко О.А., Борисевич С.В. Лихорадка Ку в XXI в.: материал для подготовки лекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. - № 4. - С. 62–77.

5. Крамарь Л.В., Невинский А.Б., Каплунов К.О. Лихорадка Ку // Лекарственный вестник. - 2020. - Том 14. - № 2 (78). – С. 35-40.

6. Нафеев А.А., Безик В.В. Случай лихорадки Ку на неэндемичной территории// Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 6. - С. 38-40.

7. Фрейлихман О.А., Токаревич Н.К., Кондрашова В.Д. Лабораторные методы диагностики ку-лихорадки и генотипирование *Coxiella burnetii* // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 2. - С. 49–60.

8. Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Бабаева М.А. Перспективы изучения авидности антител класса G к *Coxiella Burnetii* в клинической практике // Национальные приоритеты России. - 2021. - № 3 (42) – С. 298-300.

**Abstract.**

**S.P. Kokoreva, S.A. Pshenichnaya, V.V. Kunina**

**MODERN IDEA OF COXIELLOSIS IN THE VORONEZH REGION**

*Voronezh State Medical University, Department of Infectious Diseases*

The article discusses the clinical and epidemiological features of the modern course and laboratory diagnosis of Q fever (QF) or coxiellosis, which is one of the zoonotic natural focal infectious diseases of the Voronezh region.

Coxiellosis is a systemic natural focal zoonotic disease with a wide geographic range. Our region is officially included in the statistics of regions where the disease is registered almost annually. Difficulties in the clinical diagnosis of Q fever are due to pronounced polymorphism of manifestations of the disease and the absence of pathognomonic symptoms. The possibility of a chronic course with the development of endocarditis worsens the prognosis of the disease due to high mortality (up to 60%). This disease requires attention and careful study by modern internists.

To make a diagnosis, it is necessary to know epizootological data, epidemiological history, clinical manifestations of the disease, the results of laboratory studies, which detect antibodies to Burnet's coxiella and pathogen DNA: Methods of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) are used.

**Keywords:** Q fever, coxiellosis, *Coxiella burnetii*, clinical picture, ELISA.

**References.**

1. Pritulina Y.G., Salomahin G.G., Tselikovskiy A.V. and others Clinical and epidemiological features of natural focal diseases in the Voronezh region // Far Eastern Journal of Infectious Pathology. - 2010. - № 17 (17). - P. 173-177.

2. Malov V.A., Gorobchenko A.N., Gyulazyan N.M. and others. "Unclear fever": eighty years later // Epidemiology and infectious diseases. - 2017. – 22 (4). - P. 200-207.

3. Shpynov S.N., Rudakov N.V., Zelikman S.Y. Analysis of the incidence of Q fever in the Russian Federation in the period from 1957 to 2019 // Problems of particularly dangerous infections. - 2021. - № 3. - P.141-146.

4. Lukin E.P., Mishchenko O.A., Borisevich S.V. Q fever in the 21st century: material for preparing a lecture // Infectious diseases: news, opinions, training. - 2019. – V. 8. - № 4. - P. 62–77

5. Kramar L.V., Nevinsky A.B., Kaplunov K.O. Q fever // Medicinal Bulletin.- 2020. – V.14. - № 2 (78). - P. 35-40.

6. Nafeev A.A., Bezik V.V. A case of Q fever in a non-endemic area // Epidemiology and infectious diseases. - 2012. - № 6. - P. 38-40.

7. Freilikhman O.A., Tokarevich N.K., Kondrashova V.D. Laboratory methods for diagnosing Q fever and genotyping *Coxiella burnetii* // Infectious diseases: news, opinions, training. - 2017. - № 2. - P. 49–60.

8. Chekanova T.A., Netalieva S.Zh., Babaeva M.A. Prospects for studying the avidity of class G antibodies to *Coxiella Burnetii* in clinical practice // National Priorities of Russia. - 2021. - № 3 (42). - С. 298-300.

**Сведения об авторах:** Пшеничная Светлана Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Кунина Виктория Викторовна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России [kunina@vngmu.ru](mailto:kunina@vngmu.ru).