

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143

УДК 616.928.8-071

EDN: RRUXRV



Я.Д. Янковская^{*1,2}, Т.А. Чеканова², М.В. Кутателадзе¹,
К. Петремгвлишвили², Т.Я. Чернобровкина¹

¹—Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² — Лаборатория эпидемиологии природно-очаговых инфекций Федерального
бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

СЛОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛИХОРАДКИ КУ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПЦР-ТЕСТИРОВАНИЯ

Ya.D. Yankovskaya^{*1,2}, T.A. Chekanova², M.V. Kutateladze¹,
K. Petremgvlishvili², T.Ya. Chernobrovkina¹

¹ — Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical Faculty,
Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² — Laboratory for Epidemiology of Natural Focal Infections, Central Research Institute
of Epidemiology, Moscow, Russia

Difficulties of Q Fever Diagnostic Verification at Negative PCR Testing Results

Резюме

Цель работы: продемонстрировать сложность верификации диагноза лихорадки Ку при отрицательных результатах ПЦР-тестирования на наличие в крови ДНК *Coxiella burnetii* и оценить встречаемость серологических маркеров среди пациентов, отобранных для настоящего исследования по совокупности клиничко-эпидемиологических данных. **Материалы и методы:** у 111 пациентов методами иммуноферментного анализа и полимеразно-цепной реакции изучены образцы плазмы/сыворотки крови на наличие специфических антител и ДНК возбудителя. При выявлении антител к *C. burnetii* II фазы дополнительно проводились исследования на наличие IgG/IgA к коксиеллам I фазы, а также была изучена avidность специфических иммуноглобулинов класса G. **Результаты:** у 10 пациентов с отрицательными результатами полимеразно-цепной реакции были выявлены антитела к *C. burnetii*. В статье приведено подробное описание трех клинических случаев с лабораторным подтверждением инфицирования *C. burnetii* на основании анализа полученных серологических профилей, титров специфических антител и оценки их avidности. **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о том, что отрицательные результаты ПЦР-тестирования не исключают у пациентов инфицирования *C. burnetii*. В связи с этим, пациентам, у которых по клиничко-эпидемиологическим данным не исключается лихорадка Ку, целесообразно назначение комплекса лабораторных исследований для верификации диагноза, предусматривающего не только исследования ДНК возбудителя, но и специфических антител. Для уточнения стадии заболевания и снижения риска развития осложнений коксиеллеза необходим мониторинг динамики титров антител к *C. burnetii* в I и II фазовых состояниях дифференциально. Оценка avidности антител будет полезна для понимания срока давности инфицирования *C. burnetii*.

Ключевые слова: лихорадка Ку, коксиеллез, антитела к *Coxiella burnetii*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Янина Дмитриевна Янковская, e-mail: yankovskaya@gmail.com

*Contacts: Yanina D. Yankovskaya, e-mail: yankovskaya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.06.2022 г.

Принята к публикации 13.09.2022 г.

Для цитирования: Янковская Я.Д., Чеканова Т.А., Кутателадзе М.В. и др. СЛОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛИХОРАДКИ КУ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПЦР-ТЕСТИРОВАНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 136-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143. EDN: RRUXRV

Abstract

Aim of the work: to demonstrate the difficulty of verifying the diagnosis of Q fever with negative results of PCR (DNA of *Coxiella burnetii*) in the blood and to assess the occurrence of serological markers among patients selected for this study based on a combination of clinical and epidemiological data. **Materials and methods:** plasma/serum samples of 111 patients according to clinical and epidemiological data studied due ELISA and PCR for specific antibodies to *Coxiella burnetii* and DNA of pathogen. Additionally, in the presence IgG to *C. burnetii* phase II, IgG / IgA to phase I and the avidity of specific IgG were studied. **Results:** the specific antibodies to *C. burnetii* antigens at negative results of PCR detected in 10 cases. The article provides the description of three clinical cases for demonstration of difficulties of coxiellosis diagnosis with analysis of serological profiles, titers and avidity of antibodies. **Conclusion:** the results of the study indicate that negative results of PCR testing do not exclude *C. burnetii* infection. For patients who, according to clinical and epidemiological data, Q fever is not excluded, it is advisable to prescribe a complex of laboratory tests to verify the diagnosis, which includes not only studies of the pathogen's DNA, but also specific antibodies. To clarify the stage of the disease and reduce the risk of developing complications of coxiellosis, it is necessary to monitor the dynamics of antibody titers to *C. burnetii* in phase I and II phase states differentially.

Key words: Q fever, coxiellosis, antibodies to *Coxiella burnetii*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.06.2022

Accepted for publication on 13.09.2022

For citation: Yankovskaya Ya.D., Chekanova T.A., Kutateladze M.V. et al. Difficulties of Q Fever Diagnostic Verification at Negative PCR Testing Results. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 136-143. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143. EDN: RRUXRV

ПЦР — полимеразно-цепная реакция

Введение

Коксиеллез (лихорадка Ку, лихорадка Q) — зоонозное заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным бактериальным патогеном *Coxiella burnetii*, широко распространенное во всем мире [1]. Болезнь была впервые описана в 1933 г. у рабочих скотобоев в г. Брисбен штата Квинсленд (Австралия) Эдвардом Холбруком Дерриком, который предложил называть ее «Q-лихорадка» (от *англ.* query — сомнение, неясность) [2]. Особенности коксиеллеза являются: многообразие входных ворот, полиморфизм клинических проявлений, субклиническое течение у значительной части (до 60 %) инфицированных и развитие серьезных осложнений в хронической стадии [3]. Многообразие клинических проявлений острой лихорадки Ку связывают с механизмом заражения, инфицирующей дозой и состоянием иммунной системы человека [4].

Наиболее распространенными источниками инфекции являются жвачные сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, козы, овцы. Млекопитающие выделяют коксиеллы во внешнюю среду с испражнениями, молоком, мочой. Максимальное количество возбудителя накапливается в репродуктивных органах, что приводит у самок к преждевременным родам, абортam и мертворождению [5]. Дикие

и домашние птицы также служат источником инфекции, выделяя возбудителя с испражнениями. Клещи разных родов являются резервуаром и переносчиками возбудителя инфекции как в природных, так и в антропогенных очагах коксиеллеза [6-8]. Высокая устойчивость в окружающей среде и к различным внешним факторам способствуют длительному сохранению возбудителя во внешней среде, распространению пылевого аэрозоля с воздушными потоками на значительные расстояния. Человек может заразиться лихорадкой Ку фекально-оральным, контактным и трансмиссивным механизмами [9, 10].

Инкубационный период при лихорадке Ку колеблется от 10 до 40 дней, в среднем — 12-20 дней. Острое начало болезни встречается у 75 % пациентов, и, чаще всего, характеризуется симптомокомплексом, схожим с гриппом. Примерно у 25 % пациентов наблюдается полиморфная сыпь. На высоте температуры могут развиваться явления менингизма. Поражения сердечно-сосудистой системы при острой лихорадке Ку могут быть представлены миокардитом, перикардитом, эндокардитом, а также нарушениями ритма. Другие возможные проявления острой формы коксиеллеза — атипичная пневмония, гепатит, панкреатит, лимфаденопатия, экстрапиримидные расстройства и др. Развитие хронической формы лихорадки Ку, как правило,

регистрируют в течение 3-6 месяцев после перенесенной острой инфекции, в среднем, у 5 % пациентов. При хроническом течении чаще развиваются осложнения в виде кокциеллезного эндокардита с поражением клапанов сердца, аневризмы, инфицирования сосудистых протезов, остеомиелита позвоночника, гепатитов и др. [11-16].

На основании результатов молекулярно-генетического, серологического тестирования и наличия клинических симптомов рядом экспертных групп была предпринята попытка описать диагностические критерии для определения острой и хронической стадии инфекции, допуская в последнем случае такие термины как «доказанная», «вероятная» и «возможная». Положительный результат полимеразно-цепной реакции (ПЦР) на наличие в крови ДНК возбудителя почти всегда коррелирует с острой стадией лихорадки Q, но реакция быстро становится отрицательной после начала антибиотикотерапии и по мере нарастания специфических антител, поэтому ПЦР желательно проводить в течение первых двух недель с момента появления клинических симптомов и до приема антибиотиков. Однако данное условие соблюдается на практике редко [17, 18].

Серологические исследования являются диагностическими методами первой линии. Иммунный ответ индуцирует выработку антител к кокциеллам фазы II и фазы I, в связи с тем, что возбудитель имеет антигенные вариации, связанные с мутационным изменением состава липополисахарида. Диагноз первичной (острой) инфекции может быть подтвержден при выявлении выраженного изменения динамики уровня антител IgG и/или IgM II фазы в парных сыворотках, взятых с оптимальным временным интервалом. Антитела к кокциеллам фазы II, как правило, обнаруживаются в кровотоке больного первыми и, чаще всего, выявляются через 7–15 дней после инфицирования, затем уровень их постепенно уменьшается, но они обнаруживаются долгое время [18]. Особое значение имеет дифференцированное выявление иммуноглобулинов разных классов к антигенам *C. burnetii* в двух фазовых состояниях. Оценка динамики антител к антигенам I и II фаз *C. burnetii* в парных сыворотках крови позволяет в ряде случаев предположить у пациента стадию инфекционного процесса [19]. Титры IgG к антигенам в фазе II, как правило, выше титров IgG к фазе I при текущей (острой) инфекции. При кокциеллезном эндокардите и, зачастую, и других проявлениях хронического кокциеллеза титры (количество) антител IgG к кокциеллам фазы I почти всегда выше титров (количества) антитела IgG к кокциеллам фазы II [20]. Учитывая, что четких диагностических критериев острой и хронической стадий заболеваний по-прежнему не существует, недавно были опубликованы работы, в которых представлена оценка изучения авидности IgG к *C. burnetii* в клинической практике, из которых следует, что низкоавидные IgG к *C. burnetii* II фазы свидетельствуют в пользу недавнего инфицирования. Более высокие значения показателей

авидности IgG к кокциеллам I фазы по сравнению с авидностью IgG к кокциеллам во II фазовом состоянии свидетельствует в пользу развития хронического кокциеллеза [21, 22].

Цель работы — продемонстрировать сложность верификации диагноза лихорадки Ку при отрицательных результатах ПЦР-тестирования на наличие в крови ДНК *C. burnetii* и оценить встречаемость серологических маркеров среди пациентов, отобранных для настоящего исследования по совокупности клинико-эпидемиологических данных. Авторы посчитали необходимым привести подробное описание трех клинических случаев лихорадки Ку, подтвержденных серологическими методами, с оценкой профилей антител к *C. burnetii*.

Материалы и методы

Были отобраны и изучены образцы плазмы/сыворотки крови 111 пациентов, проходивших обследование и лечение в инфекционном стационаре г. Москвы с апреля по октябрь 2021 г. по клинико-эпидемиологическим данным (наличие лихорадки, факта присасывания/наползания клеща и др.)

При наличии у пациента лихорадки, сыпи, обнаружении маркеров возбудителей трансмиссивных инфекций в клеще, снятом с пациента, методом ПЦР в режиме реального времени проводились исследования плазмы крови, направленные на выявление возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека с применением наборов производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора: «АмплиСенс[®] TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/*E. muris*-FL», «АмплиСенс[®] *Coxiella burnetii*-FL», «АмплиСенс[®] *Rickettsia* spp. SFG-FL».

Сыворотки крови пациентов были также протестированы с применением зарегистрированных в РФ наборов реагентов:

- для скринингового определения IgG/IgM к возбудителю лихорадки Ку (наборы «*Coxiella burnetii* ELISA IgG», «*Coxiella burnetii* ELISA IgM» производства «Vicell S.L», Испания);
- для подтверждения и дифференциального выявления антител разных классов к кокциеллам Бернета в I и II фазовых состояниях с помощью наборов 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 — наборы «*Rickettsia conorii* ELISA IgG/IgM» (Vicell S.L, Испания).

Дополнительно были изучены показатели авидности IgG к антигенам *C. burnetii* в I и II фазовых состояниях (при их наличии) согласно ранее описанной методике [22].

Образцы сыворотки крови пациентов были исследованы на 1-2-й день обращения за медицинской помощью, а пятерым было проведено серологическое исследование в парных сыворотках через 14-30 дней.

Всем пациентам были назначены общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также другие необходимые дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для уточнения их состояния.

Результаты

Скрининговое исследование позволило выявить у 10 пациентов из 111 обследованных наличие в сыворотке крови специфических антител к *C. burnetii* при отрицательных значениях ПЦР-тестирования (ДНК *C. burnetii* в плазме крови). Среди серопозитивных лиц было 5 мужчин и 5 женщин старше 54 лет. Все пациенты обратились за медицинской помощью в мае-июне 2021г и имели в анамнезе сведения о контакте с клещами (один пациент снимал 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 Московской области. У одного пациента в анамнезе были неоднократные случаи присасывания клещей до 2020 г.

Стационарное лечение получили 5 из 10 серопозитивных лиц, которые были госпитализированы с 5-30-й дни болезни со следующими направительными диагнозами: внебольничная пневмония (двое), клещевой боррелиоз (один), трахеобронхит (один), клещевой энцефалит (один пациент). Ведущими жалобами являлись повышение температуры тела от 37,8 до 39°C и слабость. В анамнезе трех пациентов отмечены артралгии, у двух — мигрирующая эритема. В клиническом анализе крови у двух пациентов отмечалась умеренная тромбоцитопения (до $130 \times 10^9/\text{л}$) и снижение гемоглобина (до 105 г/л).

Амбулаторные пациенты обращались за консультативной помощью после присасывания клеща без предъявления активных жалоб, и только у одного из них отмечена мигрирующая эритема.

У 6 из 10 обследуемых в сыворотке крови одновременно с антителами к возбудителю лихорадки Ку были обнаружены антитела к антигенам других трансмиссивных инфекций: к риккетсиям группы клещевой пятнистой лихорадки (один пациент), к антигенам клещевого энцефалита (два пациента), у троих пациентов

регистрировались антитела к антигенам боррелий. Наличие в сыворотке крови только антител к *C. burnetii* выявлено у четырех пациентов.

Ниже приведем клинические примеры из нашей практики, которые демонстрируют сложности верификации лихорадки Ку.

Клинический пример № 1

В инфекционный стационар г. Москвы поступила пациентка М. 62-х лет на двенадцатый день болезни с жалобами на повышение температуры до 39°C, выраженную слабость, малопродуктивный кашель, периодические головокружения, тяжесть в грудной клетке и одышку при физической нагрузке. Присасывание клеща в подколенную область отметила 02.05.2021, когда находилась на даче в Ярославской области. Клещ не исследовался на наличие маркеров трансмиссивных инфекций, эритема не обнаружена. На 3-й день после присасывания клеща пациентка отметила повышение температуры тела до 39°C. За неделю до госпитализации после консультации врача принимала амоксициллин 500 мг 2 раза в день без ощутимого эффекта. В связи с сохраняющейся высокой лихорадкой пациентка М. была госпитализирована бригадой скорой помощи с диагнозом «Внебольничная пневмония, состояние после присасывания клеща».

Состояние при поступлении расценено как средней тяжести. Отеков, геморрагий и экзантем нет. При осмотре на коже левой подколенной области визуализируется язвочка, покрытая корочкой до 3 мм в диаметре, без зуда и эритемы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких аускультативно хрипы не выслушиваются, дыхание везикулярное, ослабленное слева, частота дыхания — 23 в мин. Артериальное давление — 125/85 мм рт.ст., пульс — 80 ударов в минуту. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови лейкоциты — $5,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $344 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $1,73 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 113 г/л, эритроциты — $3,42 \times 10^{12}/\text{л}$. Биохимический анализ крови без особенностей, С-реактивный белок — 45 мг/л (норма — до 5 мг/л), фибриноген — 6,9 г/л (норма — до 4 г/л). Результаты ПЦР-исследования на наличие возбудителей клещевого энцефалита, анаплазмоза, коронавирусной инфекции, гриппа типа А и В — отрицательные. IgG и IgM к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* не обнаружены. Авидность антител IgG к цитомегаловирусу — 84 % (высокоавидные постинфекционные).

На компьютерной томографии органов грудной клетки от 16.05.2021 — картина двусторонней интерстициальной пневмонии с преимущественным поражением левого легкого. В стационаре назначена базисная внутривенная дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1 г 2 раза в день парентерально.

По эпидемиологическим показаниям (присасывание клеща) были проведены исследования на наличие

маркеров инфекций, передающихся клещами, включая лихорадку Ку. Молекулярно-генетические маркеры возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека, коксиеллеза в крови не 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 ИФА при КП больше 1,1), IgG к боррелиям — отрицательный результат. Также в ИФА с применением наборов производства «Vircell S.L.» в отсутствии специфических IgG были выявлены IgM к *C. burnetii* фазы II в титре 1: 100. При исследовании второго образца сыворотки крови, спустя две недели после первого забора, получены следующие результаты: IgM к антигенам боррелий с КП=2,9 — положительный результат; IgG к боррелиям — отрицательный результат; IgM к *C. burnetii* фазы II не выявлены, IgG к *C. burnetii* фазы II — положительный результат, конечный положительный титр — 1: 200. Индекс авидности IgG к *C. burnetii* фазы II составил 32,2 % (низко-авидные антитела), что свидетельствовало о недавнем инфицировании.

Дополнительно сыворотки крови были изучены в ИФА с применением тест-систем, позволяющих дифференциально выявлять антитела разных классов к антигенам *C. burnetii* I и II фазы производства «Virion/Serion Institute». В первой и второй сыворотке крови пациентки М. не были выявлены IgG/IgA к *C. burnetii* фазы I, однако в первом образце обнаружены IgM к *C. burnetii* фазы II с оптической плотностью (ОП) = 0,897 о.е. (положительный результат ИФА при ОП выше 0,680 о.е.). Во второй сыворотке крови после начатого лечения было отмечено снижение ОП до сомнительного (пограничного) результата по IgM. Также было выявлено нарастание сигналов ОП во втором образце, по сравнению с первым, при тестировании на наличие IgG к *C. burnetii* фазы II до положительно результата (титр — 1: 200). Полученные лабораторные результаты свидетельствовали в пользу недавнего микст-инфицирования (иксодовый клещевой боррелиоз + коксиеллез).

Больная после лечения была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста с рекомендациями динамического исследования специфических антител к *C. burnetii* в течение длительного времени, а также других клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Данный клинический случай демонстрирует сложность распознавания коксиеллезной инфекции (сочетанная инфекция) без проведения специфических лабораторных исследований.

Клинический пример № 2

Пациент К., 71 год, 13.04.2021 был госпитализирован в инфекционный стационар бригадой скорой помощи с жалобами на сухой кашель и лихорадку до

фебрильных цифр в течение месяца, предварительный диагноз — «ОРВИ, трахеобронхит, лихорадка неутонченной этиологии». Считал себя больным с 15 марта 2021 г, когда отметил повышение температуры до 39°C. Ранее находился на стационарном лечении с диагнозом «Обострение хронического простатита», после был выписан с улучшением, но с 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 с жалобами на повышение температуры до 39°C, кашель, слабость, боли в пояснице 05.04.2021. Лечился амбулаторно левофлоксацином, арбидолом, лазолваном без видимого эффекта. За время лечения пациенту дважды проводилось томографическое исследование органов грудной клетки и ПЦР-исследование на SARS-CoV-2 с отрицательным результатом.

Из анамнеза жизни: страдает хронической ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 3 функционального класса, гипертонической болезнью 2 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 противотуберкулезном стационаре, однако данных за туберкулезную инфекцию не было получено. Пациент в течение нескольких лет до обращения в инфекционный стационар за помощью неоднократно снимал с себя клещей, находясь на даче во Владимирской области.

Состояние при поступлении было расценено как средней тяжести. Температура тела — 38,7 °C. В легких выслушивались сухие хрипы, тоны сердца были приглушены, ритмичные; периферических отеков и геморрагий нет. Частота дыхания — 18 в минуту, артериальное давление — 130/80 мм рт.ст. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Следов от расчесов и укусов не найдено. Живот мягкий при пальпации и безболезненный во всех отделах. Пальпировалась увеличенная плотная печень ниже края правой реберной дуги на 4 см и увеличенная селезенка. Стул оформленный, регулярный.

Учитывая наличие в общем анализе мочи лейкоцитурии, эритроцитурии, бактериурии, была заподозрена инфекция мочевыводящих путей и назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1 г 2 раза в день внутримышечно с пробиотиками. Температура тела 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 — блокада левой ножки пучка Гиса.

По совокупности сведений из анамнеза жизни, клинико-лабораторных и инструментальных данных, было принято решение провести дополнительные

исследования сыворотки крови на наличие специфических маркеров инфекций, передающихся членистоногими, включая лихорадку Ку. Методом ПЦР не были выявлены генетические маркеры возбудителей боррелиозной инфекции, клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека и коксиеллеза. Однако при исследовании сыворотки крови в ИФА были обнаружены IgG к *C. burnetii* фазы II (ОП = 1,121 о.е., положительный результат — выше 0,78 о.е.) в отсутствии IgM к коксиеллам Бернета фазы II. Конечный положительный титр — 1:500. Авидность IgG к коксиеллам во II фазовом состоянии составила 76 % (высокоавидные). Для уточнения стадии коксиеллезной инфекции было проведено дополнительное исследование на наличие IgG/IgA к *C. burnetii* фазы I. В сыворотке крови обнаружены IgA к *C. burnetii* фазы I с ОП = 1,500 о.е. (положительный результат выше 1,081 о.е.), титр — 1:800. Полученные лабораторные данные свидетельствовали в пользу вероятной хронической лихорадки Ку. Больной был выписан 19.04.2021 в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста с рекомендациями динамического исследования специфических антител в течение длительного времени, а также других необходимых клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Данный клинический случай демонстрирует сложность распознавания коксиеллезной инфекции в хронической стадии без проведения специфических лабораторных исследований, и, как в описанном выше клиническом случае, отсутствие настороженности у врачей в отношении лихорадки Ку.

Клинический пример № 3

Пациент Е., 55 лет обратился в консультативно-поликлиническое отделение инфекционного стационара г. Москвы за помощью 02.06.2021 в связи с обнаружением в клеще ДНК боррелий, снятом с себя 06.05.2021. Исследование клеща на наличие ДНК к *C. burnetii* и риккетсий не проводилось. Жалоб на момент обращения пациент не предъявлял. Присасывание клеща произошло во Владимирской области. Лекарственных препаратов пациент не принимал. Из анамнеза известно, что ранее проходил лечение хронической HCV-инфекции. При осмотре места присасывания клеща на коже правой подмышечной области эритемы не отмечено. В связи с обнаружением ДНК боррелий в клеще пациенту Е. была назначена антибактериальная терапия амоксициллином с клавулоновой кислотой в дозе 875/125 мг 2 раза в день длительностью 10 дней.

Учитывая факт присасывания клеща, были проведены дополнительные исследования плазмы/сыворотки крови пациента Е. на наличие маркеров инфекций, передающихся клещами, включая лихорадку Ку. В крови больного не выявлены генетические маркеры возбудителей боррелиоза, вируса клещевого энцефалита, клещевого риккетсиоза, гранулоцитарного

анаплазмоза, моноцитарного эрлихиоза человека, коксиеллеза. Вместе с тем, в ИФА с применением тест-системы производства фирмы «Vircell» в сыворотке крови от 02.06.2021 г. обнаружены IgG к *C. burnetii* фазы II с КП=13,6, конечный положительный титр — 1:500. В парной сыворотке крови, спустя две недели после взятия первого образца, отмечено небольшое снижение КП до 11,1, конечный положительный титр сыворотки — 1: 500. Мы также определили IgG к *C. burnetii* фазы I в обоих образцах: при разведении сыворотки крови 1: 500 ОП сигнала (первый образец) составила 0,948 о.е. (cut off = 0, 670), во втором образце — ОП=0,866. IgA к *C. burnetii* фазы I и специфические IgM к возбудителю не обнаружены.

В первом образце авидность IgG к *C. burnetii* фазы I составила 87 %, IgG к *C. burnetii* фазы II — 74,5 %. Через две недели показатели авидности остались практически прежними — 85,8 % и 77,2 %, соответственно.

Высокий уровень антител класса G к возбудителю в I фазовом состоянии и высокоавидные IgG (с превышением показателей авидности IgG к коксиеллам фазы I по сравнению с авидностью IgG II фазы) свидетельствовали в пользу давнего инфицирования *C. burnetii* пациента, но этот факт был установлен впервые. По совокупности лабораторных данных у пациента Е. не исключается хроническая стадия коксиеллеза.

Пациенту рекомендован серологический мониторинг за уровнем антител к *C. burnetii* и другие необходимые клинико-инструментальные исследования для предупреждения развития осложнений.

Обсуждение

Отсутствие патогномичных клинических признаков коксиеллеза и нередкое субклиническое течение заболевания приводит к тому, что оно остается нераспознанным в большинстве случаев. Вместе с тем, инфицирование *C. burnetii* чревато развитием грозных осложнений, порой фатальных для больного. Доказать этиологию без применения специфических лабораторных методов диагностики невозможно. Лабораторному исследованию подлежат лица по данным эпидемиологического анамнеза (работа в животноводстве, содержание и уход за крупным и мелким рогатым скотом, домашней птицей, употребление сырого молока, молочных и мясных продуктов, не прошедших достаточной термической обработки), пациенты с наличием лихорадки, синдрома интоксикации, поражения дыхательной системы, гепатомегалии, желтушного синдрома, экзантемы, с нарушением системы гемостаза, газообмена и осложнений [16]. Этот список клинических признаков можно дополнить наблюдениями других ведущих исследователей в этой области, особенно тех, кто вел пациентов во время и после самой крупной вспышки лихорадки Ку в Нидерландах в 2007-2010 гг., когда число инфицированных превысило 4000 человек [23]. Из-за высокой стоимости диагностикумов соответствующего назначения на практике нередко

ограничиваются либо только выявлением антител (чаще без дифференциальной оценки иммуноглобулинов к коксиеллам в двух фазовых состояниях), либо только выявлением ДНК возбудителя.

Наше исследование показало, что коксиеллез встречается в Московском регионе и соседних с ним субъектах, однако его распознавание затруднительно. Нами не была выявлена ДНК возбудителя методом ПЦР ни в одном из тестируемых образцов плазмы. В большинстве случаев, у серопозитивных к *C. burnetii* пациентов кровь для исследования была взята либо уже после начатого курса антибиотикотерапии, либо в отдаленные сроки заболевания. Поэтому отрицательный результат ПЦР-тестирования не явился для нас окончательным для утверждения отсутствия инфицирования. Также важно не пропустить не только острую фазу заболевания, но и хроническую, поскольку повышается риск развития жизнеугрожающих осложнений. Поэтому нами было проведено двухэтапное исследование: на первом этапе — серологический скрининг на наличие IgG/IgM *C. burnetii* фазы II, и в случае положительного результата исследование было дополнено выявлением антител классов А и G к *C. burnetii* фазы I, а также оценкой авидности антител. Серологически нам удалось подтвердить коксиеллезную инфекцию у 10 пациентов, т.к. была возможность изучить подробно клинический материал при наличии соответствующих диагностикомов. Оценка авидности антител класса G способствовала уточнению стадии заболевания.

В приведенном клиническом примере № 1 первичную острую коксиеллезную инфекцию (сочетанное инфицирование с боррелиозом) удалось лабораторно подтвердить сероконверсией антител к антигенам коксиелл во II фазовом состоянии, причем в первом образце были выявлены специфические IgM, а во втором мы наблюдали переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG. Низкоавидные иммуноглобулины класса G свидетельствовали в пользу недавнего инфицирования коксиеллами, которое, по-видимому, произошло трансмиссивным путем. Ведущими клиническими симптомами в этом случае были лихорадка, слабость и признаки пневмонии.

Следует особо обращать внимание на лиц старшего возраста и длительно лихорадящих пациентов для исключения коксиеллезной инфекции. Особое значение приобретает полнота сбора анамнеза настоящей болезни, перенесенных заболеваний и эпидемиологических данных. В клиническом примере № 2 приведено одно из возможных клинических проявлений при хроническом коксиеллезе, вероятно, в период обострения, учитывая ухудшение состояния больного и текущую лихорадку. Это нашло лабораторное подтверждение в виде повышения уровней антител к липополисахаридному комплексу коксиелл в I фазовом состоянии, которое достаточно часто коррелирует с развитием осложнений коксиеллеза, особенно, со стороны сердечно-сосудистой системы [21]. Специфические антитела класса G были расценены как высокоавидные, что

дополнительно подтверждало давнее инфицирование, которое не было ранее вовремя распознано и явилось, по-видимому, причиной ряда осложнений.

Клинический пример № 3 наглядно демонстрирует, что проявления коксиеллеза могут быть стертыми и невыраженными. Наличие IgG к *C. burnetii* в I фазовом состоянии и высокоавидных IgG свидетельствовали в пользу давнего инфицирования пациента. Этот факт был установлен случайно.

Выводы

По совокупности клинических и эпидемиологических данных не всегда удается даже заподозрить лихорадку Ку у пациента. Этиологию заболевания невозможно установить без специфических методов лабораторной диагностики. Однако и лабораторная диагностика коксиеллеза сопряжена с определенными сложностями, поскольку отрицательный результат ПЦР-тестирования на наличие ДНК *C. burnetii* не исключает инфицирование пациента. Кроме того, независимо от стадии заболевания, ведущими экспертными рабочими группами по лихорадке Ку рекомендован длительный серологический мониторинг сроком до 5 лет для предупреждения грозных осложнений и рецидивов [11]. В связи с этим, не вызывает сомнения важность проведения дополнительных серологических исследований: все пациенты с подозрением на коксиеллезную инфекцию и лица с ранее установленным диагнозом должны быть обследованы на наличие специфических антител *C. burnetii* I и II фазы.

Изучение серологического профиля с дифференциальной оценкой титров (уровня) антител разных классов к возбудителю и их авидности может предоставить лечащему врачу много ценной информации о течении инфекционного процесса. Перспективными, на наш взгляд, являются расширенные исследования на наличие маркеров лихорадки Ку (ДНК возбудителя; титр антител классов А, М, G к *C. burnetii* I и II фазы; индекс авидности) в группе лиц, пострадавших от присасывания клеща, а также среди лихорадящих пациентов с неустановленной этиологией заболевания. Данные исследования позволяют уточнить диагностический алгоритм лихорадки Ку и тактику ведения пациентов с подозрением на коксиеллезную инфекцию.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Янковская Я.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>): разработка дизайна публикации, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования, ведение пациентов

Чеканова Т.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>): лабораторные исследования и анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи

Кутателадзе М.М.: ведение пациентов, сбор анамнеза, обзор публикаций по теме статьи

Петремгвдлшвили К. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>): проведение лабораторных исследований, анализ данных
 Чернобровкина Т.Я.: ведение пациентов, коррекция рукописи, обзор публикаций по теме статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Yankovskaya Ya.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9096-5217>): publication design, article writing, review of research publications, case management

Chekanova T.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>): laboratory testing and data analysis, article writing, review of publications on the topic of the article

Kutateladze M.M.: case management, history taking, review of publications on the topic of the article

Petremgvdlishvili K. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>): laboratory testing, data analysis

Chernobrovkina T.Ya.: case management, manuscript correction, review of publications on the topic of the article

Список литературы / References:

- Salifu SP, Bukari ARA, 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.
- Derrick EH. «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.
- Maurin M., Raoult D. Q fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; 12(4): 518–553
- Малов В.А., Горобченко А.Н., Гюлазян Н.М. и др. «Неясная лихорадка»: восемьдесят лет спустя. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(4): 200–207. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-4-200-207.
 Malov V.A., Gorobchenko A.N., Gyulazyan N.M., et al. «Unclear fever»: eighty years later. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017; 22(4): 200–207. doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-4-200-207 [in Russian].
- Van den Brom R, van Engelen E, Roest HI, 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.
- Škultéty L. Q fever and prevention. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. Spring 2020; 69(2): 87-94
- Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. Руководство для врачей. СПб, ЭЛБИ-СП. 2002; 473 с.
 Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Human rickettsiosis. Guide for doctors. St. Petersburg, ELBI-SP. 2002; 473 p [in Russian].
- Honarmand H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012: 131932. doi: 10.1155/2012/131932.
- Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю., и др. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4: 49-54.
 Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.Yu., et al. The incidence of Q fever in the Russian Federation and European countries: realities and problems. *Problems of especially dangerous infections*. 2015; 4: 49-54 [in Russian]
- Kazar J. Q fever. In book: Kazar J, Toman R. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases*. Bratislava, Slovakia: Slovak Academy of Sciences. 1996; 353–362.
- 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.
- Elena E., Aida G.-D., José A., et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. *Intern. J. of Infect. Dis*. 2014 Sep; 26: 162-4.. doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.016.
- 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
- España PP, 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.
- T. Kobayashi, F.Casado Castillo, et al. *Coxiella burnetii* vascular graft infection. *IDCases*, 2021; 25: 01230. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01230.
- Карпенко С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллеза. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20(3): 117-122.
 Karpenko S.F. Modern understanding of the clinic and therapy of coxiellosis. *Bulletin of new medical technologies*. 2013; 20(3): 117-122 [in Russian]
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, 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.
- Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Deising CE 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): 247-59.
- Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Неталиева С.Ж. и др. Диагностическая значимость определения спектра антител к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(4): 165-171. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171.
 Chekanova T.A., Shpynov S.N., Netalieva S.Zh., et al. Diagnostic significance of antibodies spectrum to *Coxiella burnetii* in I and II phases. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018; 23(4): 165-171. doi: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171 [in Russian].
- 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.
- Luciani L, L'Ollivier C, Million M, Amphoux B, Edouard S, Raoult D. 2019. Introduction to measurement of avidity of anti-*Coxiella burnetii* IgG in diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 57: e00539-19.
- Чеканова Т.А., Неталиева С.Ж., Бабаева М.А. Перспективы изучения avidности антител класса G к *Coxiella burnetii* в клинической практике. *Национальные приоритеты России*. 2021; 3(41): 298-300.
 Chekanova T.A., Netalieva S.Zh., Babaeva M.A. Prospects for studying of the IgG avidity to *Coxiella burnetii* in clinical practice. *Russia's national priorities*. 2021; 3(41): 298-300 [in Russian].
- 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.