

Сведения об авторах:

Водопьянов Сергей Олегович, доктор мед. наук, зав. лаб. биохимии микробов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; **Олейников Игорь Павлович**, науч. сотр. лаб. биохимии микробов ФКУЗ

«Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; **Мишанькин Борис Николаевич**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. диагностики особо опасных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:579.881.13]-036.1

Малов В.А.¹, Горобченко А.Н.¹, Гюлазян Н.М.², Немилостива Е.А.¹, Каншина Н.Н.¹, Нехаев С.Г.³, Свиридова М.Б.¹

“НЕЯСНАЯ ЛИХОРАДКА”¹: ВОСЕМЬДЕСЯТ ЛЕТ СПУСТЯ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци Министерства образования и науки, 0025, Ереван, Армения; ул. Корюна;

³ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, г. Тула, Россия, пр. Ленина, д. 92

В обзорной статье рассматриваются современные сведения об этиологии, эпидемиологии Q-лихорадки, патогенетические механизмы, обеспечивающие уклонение коккиелл от защитных систем макроорганизма и способствующие развитию хронического течения заболевания. Подробно рассматриваются клинические проявления Q-лихорадки при острой и хронических формах, обсуждаются проблемы ранней диагностики и лечебная тактика.

Ключевые слова: Q-лихорадка; Q fever; Ку-лихорадка; коккиеллез; заболевание; вызванное *Coxiella burnetii*.

Для цитирования: Малов В.А., Горобченко А.Н., Гюлазян Н.М., Немилостива Е.А., Каншина Н.Н., Нехаев С.Г., Свиридова М.Б. «Неясная лихорадка»: восемьдесят лет спустя. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (4): 200-207. DOI: 10.17816/EID40983

Malov V.A.¹, Gorobchenko A.N.¹, Gyulazyan N.M.², Nemilostiva E.A.¹, Kanshina N.N.¹, Nekhaev S.G.³, Sviridova M.B.¹

«QUERY FEVER»: DOWN THE LINE EIGHTY YEARS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2–4, Bolshaya Pirogovskaya str., 119991 Moscow, Russian Federation;

²Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, 2, Koryun str., Yerevan, 0025, Armenia;

³Tula State University, 12, Lenina str., Tula, 923000, Tula, Russian Federation

The review article considers modern information on etiology, epidemiology of Q-fever, pathogenetic mechanisms promoting Coxiella burnetii bacteria to wear down the protective systems of the macroorganism and contribute to the development of the chronic course of the disease. Clinical manifestations of Q-fever in acute and chronic forms are considered in detail, problems of early diagnosis and treatment tactics are discussed.

Key words: Q fever; Coxiellosis; disease caused by *Coxiella burnetii*

For citation: Malov V.A., Gorobchenko A.N., Gyulazyan N.M., Nemilostiva E.A., Kanshina N.N., Nekhaev S.G., Sviridova M.B. “Query fever”: down the line eighty years. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (4): 200-207. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40983

For correspondence: Valery A. Malov, Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Infectious Diseases, professor, e-mail: valmalov@list.ru

Information about authors:

Malov V.A., <http://orcid.org/0000-0002-6157-1654>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 01.06.2017

Accepted 20.07.2017

¹ В 1937 г. австралийский исследователь Е.Н. Derrick, расследуя спорадические и групповые случаи лихорадочных состояний у работников скотобоен в Брисбене (Австралия), не смог установить природу заболевания, что и предопределило использование им термина “Q fever” (от слова “query” – неясный).

Для корреспонденции: Малов Валерий Анатольевич, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: valmalov@list.ru

Q-лихорадка (коксиеллез; Ку-лихорадка; КЛ) – классическое зоонозное заболевание, имеющее убиквитарное распространение, за исключением Антарктиды и, возможно, Новой Зеландии [1].

Этиологическая расшифровка описанного E.H. Derrick нового инфекционного заболевания позволила начать масштабные исследования по всему спектру проблем. В частности, очень быстро было установлено, что как спорадические, так и групповые случаи заболевания КЛ встречаются в различных частях света. В Европе первые случаи КЛ стали регистрироваться с 1940 г. на Балканском полуострове, а после Второй мировой войны вспышки и спорадические случаи отмечали в большинстве стран Европы, Азии, Америки и Африки [2]. На территории нашей страны, КЛ впервые была описана в 1951 г. в Узбекской ССР под названием «термезская лихорадка» [3]. С 1957 г. началась ее официальная регистрация. По данным статистики, в Российской Федерации регистрируются преимущественно спорадическая заболеваемость с ежегодным числом заболевших от 17 до 225 человек (соответственно 2008 и 1995 гг.) [4, 5]. Кроме этого, прослеживается отчетливая тенденция снижения числа регионов, на территориях которых регистрируется заболеваемость. Так, за последние 16 лет КЛ была официально выявлена только в 20 регионах РФ, включая Москву и Санкт-Петербург [4, 5].

Вслед за довольно бурным и динамичным началом исследований наступил спад интереса к проблеме КЛ, который продолжался фактически до 70–80-х годов прошлого столетия, очевидно, объясняемый снижением регистрируемых случаев заболеваемости КЛ в мире. В последние годы, помимо небольших вспышек, включающих десятки случаев, были документированы и крупные, включающие сотни и даже тысячи заболевших [6–8]. Самая крупная вспышка КЛ за всю историю ее изучения была зарегистрирована в Нидерландах в 2007–2010 гг., во время которой заболело свыше 4000 человек, из которых около 50% были госпитализированы [9]. В США в последние годы хотя и отмечено увеличение числа случаев КЛ, однако ежегодно регистрируется, как правило, не более 200 случаев [10] и это при показателе серопозитивности к *Coxiella burnetii* среди общей популяции взрослого населения 3,1% [11]. Схожие диспропорции в показателях серопозитивности к *C. burnetii* среди людей и сельскохозяйственных животных в период с 1982 по 2010 г. и регистрируемых случаев заболевания КЛ отмечены в Болгарии, Франции, Германии и Нидерландах [12].

Цель настоящей работы – представить современные сведения по этиологии, эпидемиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению Q-лихорадки.

Этиология. Возбудителем КЛ является облигатная внутриклеточная грамотрицательная бактерия *Coxiella burnetii* – единственный представитель рода *Coxiella*, входящая в семейство *Legionellaceae* [13]. *C. burnetii* отличается исключительно высокой инфекционностью при низкой вирулентности. В модельных исследованиях установлено, что даже единичные микробные клетки способны вызывать развитие инфекционного процесса у человека. *C. burnetii* не способна к росту и размножению вне клеток организма-хозяина, но может формировать спороподобные формы, которые чрезвычайно устойчивы к различным факторам физического и химического воздействия (нагреванию, давлению, высушиванию, многим стандартным антисептическим соединениям и т. д.), что позволяет им сохраняться в окружающей среде в течение длительного периода (недели, месяцы). Выделяют малую (small cell variant – SCV) и большую (large cell variant – LCV) клеточные формы, которые отражают варианты адаптации *C. burnetii* к неблагоприятным факторам среды.

Еще одним механизмом адаптации к длительной персистенции возбудителя *in vivo* и уклонения от иммунной системы является фазовая вариабельность поверхностных антигенов (прежде всего липополисахаридного комплекса – ЛПС), что ассоциировано не только с вирулентностью штамма, но и его резистентностью к комплемент-опосредованной гибели, внедрению в макрофаги и выживанию в пораженных клетках организма-хозяина. *C. burnetii*, синтезирующие полную структуру ЛПС (S-тип), характеризуются как вирулентные штаммы, вызывающие инфекционный процесс в естественных условиях и обозначаются как фаза I. Пассаж *C. burnetii* на куриных яйцах приводит к ее трансформации в фазу II, для которой типична укороченная структура ЛПС (R-тип). Трансформация из фазы I в фазу II наблюдается при культивировании коксиелл в не иммунокомпетентных клетках. Фаза II *C. burnetii* менее вирулентна, чувствительна к комплементу и обладает слабыми иммуногенными свойствами. Считается, что переход из фазы I в фазу II необратим и является результатом мутации, вызванной хромосомной делецией.

C. burnetii содержит несколько плазмид, которые, как полагают, имеют большое значение в определении вирулентности штаммов, поскольку их общие последовательности сохраняются среди всех изолятов, однако окончательно их биологическое значение остается до конца не выясненным [14].

Эпидемиология. Домашние жвачные животные (крупный рогатый скот, козы и овцы) являются основным резервуаром *C. burnetii*, но инфицироваться также могут кошки, собаки, грызуны,

птицы, рептилии, рыбы и членистоногие [15–18]. Животные могут выделять возбудитель с мочой, экскрементами, молоком, но наибольшее его количество присутствует в амниотической жидкости и плаценте.

Особое место сельскохозяйственных животных в качестве источника инфекции предопределяет наши представления о профессиональном характере КЛ, однако современный анализ свидетельствует, что профессиональный фактор в заражении людей не доминирует. В отдельных публикациях отмечается, что серопозитивность среди ветеринаров может составлять 22,2% [19].

Сельскохозяйственные животные первичное инфицирование, как правило, переносят латентно без каких-либо клинических проявлений, хотя хроническая коксиеллезная инфекция у них может иметь некоторые особенности. Общей чертой инфицирования сельскохозяйственных животных является поражение репродуктивного аппарата, что проявляется спонтанными абортными, мертворождениями и поражением молочных желез, подобно тому, как это наблюдается при бруцеллезе [20]. У овец коксиеллы крайне редко выделяются с молоком, тогда как у инфицированных коров в молоке возбудитель обнаруживается в течение нескольких месяцев и даже лет, поддерживая сохранение инфекции в стаде. Несмотря на отсутствие системных проявлений инфицирования, у животных именно в плаценте происходит наиболее интенсивное накопление коксиелл, превышающее 10^9 микробных клеток на грамм ткани [21]. Именно во время абортов и родов происходит наиболее интенсивное выделение возбудителя и контаминация им окружающей среды. Риск инфицирования людей существенно возрастает в случае контакта с инфицированными животными во время родов. Последующее образование аэрозоля способствует переносу возбудителя с воздушными потоками на большие расстояния [22] и длительному сохранению возбудителя в течение недель и месяцев в окружающей среде.

В силу этого, помимо профессиональных групп (животноводы, ветеринары и др.), повышенному риску инфицирования подвергаются лица, живущие или временно находящиеся на территориях, находящихся в непосредственной близости от ферм, в которых регистрировались случаи заболевания коксиеллезом. Данный факт может иметь большое эпидемиологическое значение, даже если случаи заболевания у животных имели место несколько месяцев назад.

Исследования, проведенные во время вспышки КЛ в Нидерландах, показали, что люди, проживающие в 2-километровой зоне от зараженной коксиеллезом ферме подвергаются более высокому риску инфицирования, чем лица, проживающие

на расстоянии от 5 до 10 км [22]. В литературе имеются указания, что инфицированный материал может распространяться на расстояние до 18 км [23], что, вероятно, следует рассматривать как казуистика [24].

Инфицирование людей преимущественно происходит воздушно-пылевым путем. Способность коксиелл к длительному сохранению в окружающей среде объясняет тот факт, что большинство заболевших КЛ не указывают на прямой контакт с животными [25]. Кроме этого, инфицирование людей может происходить алиментарным, водным и контактными путями.

Эпидемиологическое расследование вспышек КЛ позволяет установить необычные пути инфицирования. Так, при расследовании одной из наиболее крупных вспышек КЛ в Израиле, которая произошла в одной из городских школ, было установлено наличие генетического материала *S. burnetii* в аэрозоле системы кондиционирования и увлажнения воздуха [8]. Имеется описание небольшой вспышки КЛ на фабрике, производящей компоненты животного происхождения для косметических препаратов [26]. К числу очень редких, но потенциально возможных путей инфицирования людей относится передача от человека к человеку. Данный путь может быть реализован при трансплантации костного мозга, половым путем, при грудном вскармливании и во время родов [27].

В специальной современной литературе отмечается, что КЛ классифицируется как агент биотерроризма категории В [28].

Патогенез. *S. burnetii*, обладая исключительно высокой инфекционностью, способна вызывать развитие инфекционного процесса у людей при инфицировании единичными микробными клетками. облигатный внутриклеточный паразитизм обеспечивает уклонение возбудителя от защитных механизмов макроорганизма, обеспечивая длительную персистенцию с возможным развитием хронической формы заболевания.

S. burnetii способна инфицировать различные типы клеток, но преимущественно мишенями поражения являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Уникальность механизма внутриклеточного паразитизма *S. burnetii* состоит в том, что поражая нестимулированные клетки моноцитарно-макрофагального ряда, микроб формирует фагализосомоподобные структуры, обозначаемые как коксиелла-содержащая вакуоль, в которых и происходит размножение и накопление бактерий [14]. И это при том, что рН в фаголизосоме составляет 4,5. Способность *S. burnetii* размножаться и накапливаться в фаголизосомах принципиально отличает их от других внутриклеточных патогенов, которым присуща способность

блокировать созревание фагосомы уже на ранних стадиях, избегая тем самым слияния фаго- и лизосом. Несмотря на невысокую скорость внутриклеточной репликации (время удвоения коксии составляет 12–20 ч), происходит достаточно быстрое и значительное увеличение в размерах коксиейла-содержащих вакуолей (вплоть до всего объема клетки), заполненных большими клеточными формами. В последующем происходит дифференцировка коксиил в малую клеточную форму.

Ключевое значение в механизме формирования хронической формы КЛ отводится сохранению жизнеспособности пораженных клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Хотя окончательно эти механизмы остаются не выясненными, полагают, что важное место имеет разнонаправленная регуляция апоптотического каскада в зависимости от стадии процесса. Аналогичная стратегия длительной персистенции присуща *M. tuberculosis*. На ранних стадиях процесса происходит ингибирование апоптотического сигнала, способствующее внутриклеточному накоплению возбудителя, тогда как на поздних, наоборот, индукция, что необходимо для персистенции возбудителя [14].

Кроме этого, коксииллы используют сложную и пока не совсем понятную стратегию уклонения от иммунного ответа, суть которой сводится к ингибированию активации макрофагов с невозможностью распознавания микробных паттернов системой врожденного иммунитета. Гуморальный иммунитет сам по себе мало эффективен для контроля течения инфекционного процесса, хотя присутствие антител вносит определенный вклад в антителозависимую клеточную цитотоксичность на поздних стадиях заболевания. Однако, как показывают модельные исследования, пассивная передача лабораторным животным иммунной сыворотки не ускоряет клиренс микроорганизмов. Более того, обработка лабораторных животных препаратами, ингибирующими продукцию антител (циклофосфамид), не оказывает негативного влияния на течение инфекционного процесса. Многие авторы отмечают важное значение специфического клеточного иммунитета в санации организма от коксииллы.

Клиническая картина. Инкубационный период варьирует от 10 до 40 дней, что в значительной степени зависит от инфицирующей дозы, но обычно составляет 2–3 нед. Кроме этого, более высокая инфицирующая доза утяжеляет течение заболевания и способствует развитию миокардита.

Отличительной чертой, характеризующей течение КЛ, является клинический полиморфизм, что затрудняет даже определение опорных клинических признаков, позволяющих заподозрить заболевание на ранних стадиях развития, особенно при спорадических случаях заболевания.

Традиционно выделяют субклиническую (бессимптомную), острую и хроническую формы. В отечественной литературе выделяют также подострую (затяжную) форму [29]. Как показывают эпидемиологические исследования, большинство серопозитивных на коксииллез лиц не указывают на перенесенную в прошлом острую форму заболевания, хотя это не может служить надежным критерием исключения у них острой формы, поскольку она могла протекать с неспецифическими проявлениями по гриппоподобному варианту. Развитие бессимптомной сероконверсии КЛ документировано как при расследованиях крупных вспышек КЛ, так и в исследованиях на волонтерах. При этом отмечают, что при использовании более высоких инфицирующих доз (тысячи микробных клеток) бессимптомная сероконверсия не наблюдается. Субклинические формы составляют до 60% от регистрируемых случаев КЛ и чаще наблюдаются у детей до 15 лет. С возрастом увеличивается частота клинически манифестных форм.

Клинические проявления острой формы КЛ весьма вариабельны. С одинаковой частотой многие авторы отмечают у больных как острое, внезапное начало заболевания, так и постепенное. Как показывают клинические наблюдения, самым распространенным признаком острой формы КЛ является лихорадка, которая сохраняется от нескольких дней до двух недель. Обычно лихорадка носит неправильный или ремиттирующий характер с подъемами до 39–40°C и значительными суточными колебаниями. В некоторых случаях лихорадка может носить волнообразный характер, а у лиц пожилого возраста она бывает более продолжительной. Часто лихорадка сопровождается ознобом, выраженной потливостью, головной болью (нередко сочетающейся с фотофобией). Все сопутствующие лихорадке клинические проявления неспецифичны. Подробный сравнительный анализ клинических проявлений острой формы КЛ проводит в своей работе W. Vurne [30] (см. таблицу).

В случаях превалирования в клинической картине лихорадки и других проявлений интоксикации заболевание, как правило, остается этиологически не расшифрованным, поскольку протекает под маской респираторно-вирусных инфекций. В большинстве случаев такие случаи заканчиваются выздоровлением.

В ряде публикаций отмечается преимущественное поражение различных органов и систем в разных географических зонах. Например, в Австралии доминирующим проявлением острой формы является лихорадка, в других странах преобладают пневмонии, гепатит [17]. Данный феномен остается до конца непонятым. В качестве одного из основных объяснений рассматривают, что в

Частота встречаемости клинических признаков и симптомов при острой форме КЛ (по Вурге W., 1997)

Клинический признак/симптом	Частота встречаемости, %
Лихорадка	80–100
Озноб	75–100
Головная боль, (височные, ретроорбитальные области)	50–100
Потливость	40–100
Недомогание	50–100
Слабость, утомляемость	40–85
Анорексия	35–45
Снижение массы тела (свыше 7 кг)	50–80
Миалгии	45–85
Артралгии	10–20
Боль в грудной клетке	40–50
Кашель	50–60
Боль в горле	5–35
Тошнота, рвота	15–20
Диарея	5–20
Скованность в мышцах шеи (ригидность мышц затылка)	5–7
Неврологические признаки	10–35

различных странах преобладают разные пути инфицирования (аэрогенный, алиментарный и т. д.). В частности, в экспериментах на животных было смоделировано преимущественное поражение печени при внутрибрюшной инокуляции возбудителя, а поражение органов дыхания при интраназальном инфицировании.

Данные объективного осмотра также неспецифичны. В большей степени они будут отражать органопатологию, выявляемую у больных с острой формой КЛ. Наиболее часто (в 50–60%) выявляются клинические, аускультативные и/или рентгенологические признаки поражения легких, включающие признаки трахеобронхита, сухой кашель, хрипы, очаговые инфильтраты, плевральный выпот и т. д.). Одним из возможных вариантов манифестации острой формы КЛ является развитие атипичной пневмонии со скудной симптоматикой и минимальными аускультативными данными. Но даже такой дебют не исключает вероятность тяжелых форм заболевания с развитием острой дыхательной недостаточности. Описаны случаи, когда изменения на рентгенограммах органов грудной клетки выявлялись при полном отсутствии других объективных признаков поражения органов дыхания, как, впрочем, и наоборот, наблюдались интактные рентгенограммы органов дыхания у пациентов с клиническими признаками поражения легких (кашель, одышка и т. д.) [17, 31].

Реже могут выявляться гепатоспленомегалия,

желтуха, умеренное повышение уровней трансаминаз.

Кроме этого, описаны атипичные проявления острой формы КЛ, которые проявлялись невритом зрительного нерва, экстрапирамидальными расстройствами, синдромом Гийена–Барре, эпидидимитом, орхитом, гемолитической анемией, увеличением лимфатических узлов средостения и брюшной полости (по типу лимфомы или лимфогранулематоза), панкреатита, узловатой эритемы и др. [17].

В общем анализе крови характерных изменений не отмечается. Примерно в трети случаев может отмечаться ускорение СОЭ.

Особое внимание клиницистов привлекает хроническая форма КЛ, которая развивается в течение от 1 года до 20 лет после перенесенной острой формы. Несмотря на то что *S. burnetii* является облигатным внутриклеточным паразитом и способна к длительной персистенции, частота формирования хронических форм КЛ невысока и составляет, по данным различных авторов, около 1%. Группу риска развития хронической формы КЛ составляют иммунокомпromетированные лица, в частности, имеющие в анамнезе указания на любую трансплантацию органов и тканей, пациенты с онкопатологией, хронической патологией почек и печени. Особое внимание клиницистов привлекают коксиеллезные эндокардиты, на долю которых приходится 60–70% всех случаев хронического течения КЛ [32]. Эндокардиты, как правило, развиваются у лиц, имеющих предшествующую патологию клапанов сердца. К числу прочих вариантов хронического течения КЛ относятся поражение печени, инфицированные сосудистые протезы и аневризмы, остеомиелиты и некоторые другие более редкие проявления. Активное внедрение новейших технологий в клиническую медицину способствует выявлению и новых потенциальных проблем. Так, например, широкое использование различных имплантируемых протезов и устройств может способствовать увеличению риска развития хронических форм КЛ.

Ранняя диагностика эндокардитов коксиеллезной этиологии вызывает серьезные трудности, что связано с их вялым клиническим течением, отрицательными результатами исследований на гемокультуру, поздним выявлением признаков вегетации. Лихорадка при хронической форме не бывает столь выраженной, как при острой. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на озноб, потливость, головную боль, миалгии, потерю массы тела. К числу других клинических признаков относятся гепатоспленомегалия, признаки сердечной недостаточности.

В случае если эндокардит коксиеллезной этио-

логии своевременно не диагностируется и не проводится адекватная терапия, летальность у таких пациентов может составлять до 60%.

Основу лабораторной диагностики КЛ составляют серологические методы исследований. В зависимости от того, к антигенам какой фазы (I или II) определяются антитела, делается заключение относительно острой или хронической формы заболевания. Для острой формы КЛ типично преимущественное повышение иммуноглобулинов класса IgG к антигенам II фазы. Иммуноглобулины класса IgM имеют меньшее диагностическое значение как при острой, так и хронической форме заболевания, поскольку они обладают более низкой специфичностью. Ввиду схожести антигенной структуры *C. burnetii* с бактериями родов *Legionella* и *Bartonella* spp. при серологических исследованиях возможны неспецифические перекрестные реакции [33]. Обычно сероконверсия регистрируется спустя 2 нед от момента начала заболевания, что ограничивает возможности серологических методов в диагностике КЛ в ранние сроки заболевания.

У больных с клинически манифестными формами КЛ необходимо обязательно использовать антибактериальную терапию в максимально ранние сроки. В острой форме заболевания наиболее высокой терапевтической активностью обладает доксициклин, назначаемый по 100 мг два раза в сутки в течение 14–21 дня. В тех случаях, когда тетрациклины противопоказаны, могут быть использованы моксифлоксацин, кларитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин.

Таким образом, несмотря на 80-летнюю историю изучения КЛ, ее диагностика в большинстве случаев вызывает большие сложности, что связано с клиническим полиморфизмом, неспецифичностью проявлений и недостаточно высокой эффективностью классических лабораторных методов. Все это позволяет думать, что в существенном проценте КЛ протекает под масками других заболеваний и остается недооцененной. Более того, в последние годы появились исследования, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии КЛ на развитие плода и вынашивание беременности [34], что является совершенно новым аспектом проблемы КЛ. Только разработка и использование современных, высокочувствительных и специфичных методов исследований создадут предпосылки существенного улучшения диагностики КЛ, необходимой для дальнейшего изучения всего спектра вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

- Greenslade E., Beasley R., Jennings L., Woodward A., Weinstein P. Has *Coxiella burnetii* (Q fever) been introduced into New Zealand? *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (1): 138–40. DOI: 10.3201/eid0901.020305
- McDade J.E. Historical aspects of Q fever. In: Marrie T.J. (Ed.). *Q fever. Volume I. The Disease*. Boston: CRC Press; 1990: 5–21.
- Касаткина И.Л. *Ку-лихорадка*. М.: Гос. изд-во мед. литературы; 1963.
- Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Ку-лихорадка. В кн.: *Риккетсиозы человека. Руководство для врачей*. М.-СПб.: ЭЛБИ; 2002: 393–453.
- Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы. *Пробл. особо опасных инф.* 2015; 4: 49–54. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-49-54
- Smith D.L., Ayres J.G., Blair I., Burge P.S., Carpenter M.J., Caul E.O. et al. A large Q fever outbreak in the West Midlands: clinical aspects. *Resp. Med.* 1993; 87 (7): 509–16.
- Mulić R., Petricević J., Kljajić Z., Poljak N.K., Ropac D. Q fever in Croatia: war-induced changes in epidemiological characteristics. *Coll. Antropol.* 2010; 34 (3): 859–64.
- Amitai Z., Bromberg M., Bernstein M., Raveh D., Keysary A., David D. et al. A Large Q Fever Outbreak in an Urban School in Central Israel. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (11): 1433–8. DOI: 10.1086/652442
- Dijkstra F., van der Hoek W., Wijers N., Schimmer B., Rietveld A., Wijkmans C.J. 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: 3–12. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x
- McQuiston J.H., Holman R.C., McCall C.L., Childs J.E., Swerdlow D.L., Thompson H.A. National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978–2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75 (1): 36–40.
- Anderson A.D., Kruszon-Moran D., Loftis A.D., McQuillan G., Nicholson W.L., Priestley R.A. et al. Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003–2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81 (4): 691–4. DOI: 10.4269/ajtmh.2009.09-0168.
- Georgiev M., Afonso A., Neubauer H., Needham H., Thiéry R., Rodolakis A. et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013; 18 (8): pii=20407. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20407>
- Weisburg W.G., Dobson M.E., Samuel J.E., Dasch G.A., Mallavia L.P., Baca O. et al. Phylogenetic diversity of the *Rickettsiae*. *J. Bacteriol.* 1989; 171 (8): 4202–6.
- Панферова Ю.А. Молекулярные основы патогенности *Coxiella burnetii*. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6 (1): 7–24. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-7-24.
- Webster J.P., Lloyd G., MacDonald D.W. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology*. 1995; 110: 31–5.
- Buhariwalla F., Cann B., Marrie T.J. A dog-related outbreak of Q fever. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23 (4): 753–5.
- Maurin M., Raoult D. Q Fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12 (4): 518–53.
- Фрейлихман О.А., Панферова Ю.А., Сайнес Т.В., Шапарь А.О., Токаревич Н.К. Инфицированность клещей возбудителями инфекционного клещевого боррелиоза и лихорадки Ку на территории Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6 (3): 118.
- Whitney E.A., Massung R.F., Candee A.J., Ailes E.C., Myers L.M., Patterson N.E., Berkelman R.L. Seroprevalence and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among U.S. veterinarians. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 550–7. doi: 10.1086/596705.
- Arricau-Bouvery N., Rodolakis A. Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Vet. Res.* 2005; 36 (3): 327–49. DOI: 10.1051/vetres:2005010
- Roest H.J., van Gelderen B., Dinkla A., Frangoulidis D., van Zi-

- jderveld F., Rebel J., van Keulen L. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48949. DOI: 10.1371/journal.pone.0048949. Epub 2012 Nov 9.
22. Schimmer B., Ter Schegget R., Wegdam M., Zuchner L., de Bruin A., Schneeberger P.M. et al. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 69. doi: 10.1186/1471-2334-10-69.
 23. Hawker J.I., Ayres J.G., Blair I., Evans M.R., Smith D.L., Smith E.G. et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Commun. Dis. Publ. Hlth.* 1998; 1: 180–7.
 24. Kersh G.J., Fitzpatrick K.A., Self J.S., Priestley R.A., Kelly A.J., Lash R.R. et al. Presence and Persistence of *Coxiella burnetii* in the Environments of Goat Farms Associated with a Q Fever Outbreak. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79 (5): 1697–703. doi: 10.1128/AEM.03472-12.
 25. Малов В.А., Пономарев С.В., Тарасевич И.В., Кубенский Е.Н., Горобченко А.Н., Пантюхина А.Н. и др. Описание случая тяжелого течения Q-лихорадки. *Тер. арх.* 2015; 11: 84–91.
 26. Wade A.J., Cheng A.C., Athan E., Molloy J.L., Harris O.C., Stenos J., Hughes A.J. Q Fever Outbreak at a Cosmetics Supply Factory. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: e50–2. DOI: 10.1086/501127.
 27. Amit S., Shinar S., Halutz O., Atiya-Nasagi Y., Giladi M. Suspected Person-to-Person Transmission of Q Fever Among Hospitalized Pregnant Women. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (11): e146–7. DOI: 10.1093/cid/ciu151
 28. Онищенко Г.Г., Сандахчиев Л.С., Нетесов С.В., Мартынюк Р.А. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза. *Вестник Российской Академии Наук.* 2003; 73(3): 195–204.
 29. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г. Ку-лихорадка. В кн.: Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.). *Инфекционные болезни. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 568–76.
 30. Byrne W. Q fever. In: Zajtchuk R., ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare.* Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute; 1997: 523–37.
 31. Tissot-Dupont H., Raoult D., Brouqui P., Janbon F., Peyramond D., Weiller P.J. et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am. J. Med.* 1992; 93 (4): 427–34.
 32. Houpiqian P., Habib G., Mesana T., Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (5): e28–31. DOI: 10.1086/338873
 33. La Scola B., Raoult D., La Scola B. Serological crossreactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34: 2270–4.
 34. Million M., Roblot F., Carles D., D'Amato F., Protopopescu C., Carrieri M.P., Raoult D. Reevaluation of the Risk of Fetal Death and Malformation After Q Fever. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (2): 256–60. DOI: 10.1093/cid/ciu259
 - Demina Yu.V. Morbidity rates of Q Fever in the Russian Federation and European Countries: realities and problems. *Probl. osobo opasnykh inf.* 2015; (4): 49–54. (in Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-49-54
 6. Smith D.L., Ayres J.G., Blair I., Burge P.S., Carpenter M.J., Caul E.O. et al. A large Q fever outbreak in the West Midlands: clinical aspects. *Resp. Med.* 1993; 87 (7): 509–16.
 7. Mulić R., Petricević J., Kljajić Z., Poljak N.K., Ropac D. Q fever in Croatia: war-induced changes in epidemiological characteristics. *Coll. Antropol.* 2010; 34 (3): 859–64.
 8. Amitai Z., Bromberg M., Bernstein M., Raveh D., Keysary A., David D. et al. A Large Q Fever Outbreak in an Urban School in Central Israel. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (11): 1433–8. DOI: 10.1086/652442
 9. Dijkstra F., van der Hoek W., Wijers N., Schimmer B., Rietveld A., Wijkman C.J. 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: 3–12. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x
 10. McQuiston J.H., Holman R.C., McCall C.L., Childs J.E., Swerdlow D.L., Thompson H.A. National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978–2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75 (1): 36–40.
 11. Anderson A.D., Kruszon-Moran D., Loftis A.D., McQuillan G., Nicholson W.L., Priestley R.A. et al. Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003–2004. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81 (4): 691–4. DOI: 10.4269/ajtmh.2009.09-0168.
 12. Georgiev M., Afonso A., Neubauer H., Needham H., Thiéry R., Rodolakis A. et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013; 18 (8): pii=20407. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20407>
 13. Weisburg W.G., Dobson M.E., Samuel J.E., Dasch G.A., Mallavia L.P., Baca O. et al. Phylogenetic diversity of the *Rickettsiae*. *J. Bacteriol.* 1989; 171 (8): 4202–6.
 14. Panferova Yu.A. *Coxiella burnetii* pathogenicity molecular basis. *Infektsiya i immunitet.* 2016; 6 (1): 7–24. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-7-24. (in Russian)
 15. Webster J.P., Lloyd G., MacDonald D.W. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology.* 1995; 110: 31–5.
 16. Buhariwalla F., Cann B., Marrie T.J. A dog-related outbreak of Q fever. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23 (4): 753–5.
 17. Maurin M., Raoult D. Q Fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12 (4): 518–53.
 18. Freylikhman O.A., Panferova Yu.A., Saynes T.V., Shapar' A.O., Tokarevich N.K. Infection of mites with pathogens infectious tick-borne borreliosis and Q fever in the territory of St. Petersburg. *Infektsiya i immunitet.* 2016; 6 (3): 118. (in Russian)
 19. Whitney E.A., Massung R.F., Candee A.J., Ailes E.C., Myers L.M., Patterson N.E., Berkelman R.L. Seroprevalence and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among U.S. veterinarians. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 550–7. doi: 10.1086/596705.
 20. Arricau-Bouvery N., Rodolakis A. Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Vet. Res.* 2005; 36 (3): 327–49. DOI: 10.1051/vetres:2005010
 21. Roest H.J., van Gelderen B., Dinkla A., Frangoulidis D., van Zijderfeld F., Rebel J., van Keulen L. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48949. DOI: 10.1371/journal.pone.0048949. Epub 2012 Nov 9.
 22. Schimmer B., Ter Schegget R., Wegdam M., Zuchner L., de Bruin A., Schneeberger P.M. et al. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 69. doi: 10.1186/1471-2334-10-69.
 23. Hawker J.I., Ayres J.G., Blair I., Evans M.R., Smith D.L., Smith

REFERENCES

1. Greenslade E., Beasley R., Jennings L., Woodward A., Weinstein P. Has *Coxiella burnetii* (Q fever) been introduced into New Zealand? *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (1): 138–40. DOI: 10.3201/eid0901.020305
2. McDade J.E. Historical aspects of Q fever. In: Marrie T.J. (Ed.). *Q fever. Volume I. The Disease.* Boston: CRC Press; 1990: 5–21.
3. Kasatkina I.L. *Q fever.* Moscow: State Publishing House of Literature; 1963. (in Russian)
4. Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Q fever. In: *Rickettsiosis Rights. A Guide for Doctors.* Moscow-St. Petersburg: ELBI; 2002: 393–453. (in Russian)
5. Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.Y., Ezhlova E.B.,

- E.G. et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Commun. Dis. Publ. Hlth.* 1998; 1: 180–7.
24. Kersh G.J., Fitzpatrick K.A., Self J.S., Priestley R.A., Kelly A.J., Lash R.R. et al. Presence and Persistence of *Coxiella burnetii* in the Environments of Goat Farms Associated with a Q Fever Outbreak. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79 (5): 1697–703. doi: 10.1128/AEM.03472-12.
 25. Malov V.A., Ponomarev S.V., Tarasevich I.V., Kubenskiy E.N., Gorobchenko A.N., Pantyukhina A.N. et al. Description of a case of severe Q-fever. *Ter. arkh.* 2015; 87 (11): 84–91. DOI: 10.17116/terarkh2015871184-91. (in Russian)
 26. Wade A.J., Cheng A.C., Athan E., Molloy J.L., Harris O.C., Stenos J., Hughes A.J. Q Fever Outbreak at a Cosmetics Supply Factory. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: e50–2. DOI: 10.1086/501127.
 27. Amit S., Shinar S., Halutz O., Atiya-Nasagi Y., Giladi M. Suspected Person-to-Person Transmission of Q Fever Among Hospitalized Pregnant Women. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (11): e146–7. DOI: 10.1093/cid/ciu151
 28. Onishchenko G.G., Sandakhchiev L.S., Netesov S.V., Martynyuk R.A. Bioterrorism: a National and Global Threat. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk.* 2003; 73 (3): 195–204. (in Russian)
 29. Kashuba E.A., Drozdova T.G. Q fever. In: Yushchuk N.D., Vengerov Y.Y. (Eds). *Infectious Diseases: National Leadership.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 568–76. (in Russian)
 30. Byrne W. Q fever. In: Zajtchuk R., ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare.* Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute; 1997: 523–37.
 31. Tissot-Dupont H., Raoult D., Brouqui P., Janbon F., Peyramond D., Weiller P.J. et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am. J. Med.* 1992; 93 (4): 427–34.
 32. Houpiqian P., Habib G., Mesana T., Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (5): e28–31. DOI: 10.1086/338873
 33. La Scola B., Raoult D., La Scola B. Serological crossreactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34: 2270–4.
 34. Million M., Roblot F., Carles D., D'Amato F., Protopopescu C., Carrieri M.P., Raoult D. Reevaluation of the Risk of Fetal Death and Malformation After Q Fever. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (2): 256–60. DOI: 10.1093/cid/ciu259

Поступила 01.06.2017

Принята в печать 20.07.2017

Сведения об авторах:

Горобченко Андрей Николаевич, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), каф. инфекционных болезней МПФ, доцент; **Гюлазян Наира Мартуновна**, проф., каф. инфекционных болезней Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци; **Немилюстива Елена Алексеевна**, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), каф. инфекционных болезней МПФ, доцент; **Канишина Нина Николаевна**, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), каф. инфекционных болезней МПФ, доцент; **Нехаев Сергей Геннадьевич**, ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», каф. пропедевтики внутренних болезней, доцент; **Свиридова Мария Борисовна**, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), каф. инфекционных болезней МПФ, доцент.