

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Чеканова Т.А.<sup>1</sup>, Шпынов С.Н.<sup>1</sup>, Неталиева С.Ж.<sup>2</sup>, Бабаева М.А.<sup>2</sup>**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕКТРА АНТИТЕЛ К COXIELLA BURNETII В I И II ФАЗОВЫХ СОСТОЯНИЯХ**<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;<sup>2</sup> ГБУЗ Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги», 414011, г. Астрахань, Россия

В статье обсуждаются результаты ретроспективного исследования на наличие серологических маркеров коксиеллеза 723 сывороток крови от 537 лихорадящих больных, госпитализированных в мае-сентябре 2015 г. в областную инфекционную больницу Астраханской области. Сыворотки крови скринировали на наличие IgG и IgM к *Coxiella burnetii* II фазы (IgG II и IgM II, соответственно). В образцах, содержащих IgG II, определяли наличие IgG к *C. burnetii* I фазы (IgG I). Выявлено 92 серопозитивных к *C. burnetii* больных (включая 15 несовершеннолетних). Дана характеристика полученным в исследовании профилям антител у больных (IgG II, IgG II + IgM II, IgG II + IgG I, IgG II + IgM II + IgG I, IgM II) с оценкой их титров. При выявлении спектров антител IgM II, IgM II + IgG II или IgG II в титрах 1: 800 - 1: 1600 чаще отмечали клиническую картину, характерную для острых инфекционных заболеваний (в историях болезни предварительные диагнозы – острое респираторное заболевание/острая респираторная вирусная инфекция, аденовирусная инфекция, астраханская пятнистая лихорадка, коксиеллез). Диагноз «вирусная инфекция неясной этиологии» чаще встречался среди взрослых с любым возможным профилем антител. В контексте полученных результатов ретроспективного серологического тестирования обсуждаются диагностические критерии острой лихорадки Q, хронической формы коксиеллеза.

**Ключевые слова:** коксиеллез; Q лихорадка; серология; иммуноферментный анализ; спектр антител; IgG/IgM к *Coxiella burnetii* I и II фаз; острая и хроническая формы.

**Для цитирования:** Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Неталиева С.Ж., Бабаева М.А. Диагностическая значимость определения спектра антител к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(4): 165-171. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171>.

Чеканова Т.А.<sup>1</sup>, Шпынов С.Н.<sup>1</sup>, Неталиева С.Ж.<sup>2</sup>, Бабаева М.А.<sup>2</sup>

## DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES SPECTRUM TO COXIELLA BURNETII IN I AND II PHASES

<sup>1</sup> N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Health Ministry of Russia, 123098, Moscow, Russia;<sup>2</sup> A.M. Nichogi Regional Infectious Clinical Hospital, 414011, Astrakhan, Russia

The article discusses the results of a retrospective study for the presence of Coxiellosis serological markers in 723 blood sera from 537 febrile patients hospitalized in May-September 2015 in the regional infectious hospital in the Astrakhan region. Blood sera were screened by ELISA for the presence of IgG and IgM to II phase *Coxiella burnetii* (IgG II and IgM II, respectively). Samples, containing IgG II, wear detected IgG to I phase *C. burnetii* (IgG I). 92 seropositive *C. burnetii* patients (including 15 children's) were identified. Characteristics of the antibody profiles in this study (IgG II, IgG II + IgM II, IgG II + IgG I, IgG II + IgM II + IgG I, IgM II) and their titers were given. The clinical picture is typical for acute infectious diseases was more often noted (diagnoses - acute respiratory disease / acute respiratory viral infection, adenovirus infection, Astrakhan spotted fever, coxiellosis) at spectrum detecting IgM II, IgM II + IgG II or IgG II (1: 800-1: 1600 titers). The «unknown etiology viral infection» diagnosis was more common among adults with any possible antibodies spectrum. Diagnostic criteria of acute Q fever and chronic coxiellosis are discussed in the context of the serological testing results.

**Key words:** coxiellosis; Q fever; serology; ELISA; antibody spectrum; IgG/IgM for I and II phases *Coxiella burnetii*; acute and chronic forms.

**For citation:** Chekanova T.A., Shpynov S.N., Netaliev S.Zh., Babaeva M.A. Diagnostic significance of antibodies spectrum to *Coxiella burnetii* in I and II phases. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)* 2018; 23(4): 165-171. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-4-165-171>.

**For correspondence:** Tatiana A. Chekanova, PhD, senior researcher of laboratory for Rickettsia ecology, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, e-mail: [tchekanova74@mail.ru](mailto:tchekanova74@mail.ru)

**Information about authors:**Chekanova TA, <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>Shpynov SN, <https://orcid.org/0000-0002-4550-3459>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 31.08.2018

Accepted 27.09. 2018

Для корреспонденции: Чеканова Татьяна Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. экологии риккетсий ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, E-mail: [tchekanova74@mail.ru](mailto:tchekanova74@mail.ru)

## Введение

Коксиеллез (Q лихорадка, лихорадка Ку) – широко распространенное во всем мире зоонозное природно-очаговое заболевание, вызываемое грам-отрицательным внутриклеточным микроорганизмом *Coxiella burnetii*, чрезвычайно устойчивым во внешней среде. Особенностью коксиеллеза является многообразие путей передачи и отсутствие характерных патогномичных признаков заболевания. У 50-60% инфицированных лиц заболевание протекает субклинически [1, 2]. Длительная циркуляция возбудителя в организме больного может приводить к развитию хронических форм лихорадки Q с угрожающими жизни осложнениями, чаще всего, поражениями сердечно-сосудистой системы [3, 4].

В Российской Федерации коксиеллез выявлен в 50 регионах [5]. По данным Роспотребнадзора на протяжении многих лет наибольший показатель заболеваемости отмечается в Астраханской области [6], что, вероятно, свидетельствует о наличии устойчивого природного и антропоургического очагов Q лихорадки в данном регионе. Особенности протекания коксиеллеза в Астраханской области являются отсутствие профессионального характера заболеваемости, более частая регистрация болезни у городского населения с преимущественно ингаляционным или алиментарным путем инфицирования. Заболевание регистрируется постоянно в течение года с равномерным подъемом в весенне-летний период [7].

Ведущая роль в диагностике коксиеллеза принадлежит лабораторным исследованиям, когда важно своевременно подтвердить острую форму коксиеллеза, не пропустить его субклиническое течение, а также проводить серологический мониторинг с целью прогнозирования развития хронической формы заболевания. Для этого необходимо учитывать способность возбудителя существовать в 2-х фазовых вариациях, что приводит к образованию соответствующих антител. Первыми в ответ на заражение образуются IgM и почти одновременно с ними IgG к белковым компонентам *C. burnetii* II фазы. По мере развития инфекционного процесса становится возможным детектировать в сыворотке крови антитела к липополисахаридным компонентам возбудителя I фазы. [8, 9]. Оценка динамики антител к антигенам I и II фаз *C. burnetii* в совокупности с результатами молекулярно-биологического тестирования и клинико-эпидемиологическими данными позволяет предположить у пациента стадию инфекционного процесса. Вместе с тем, из-за отсутствия коммерческих диагностикомов не представляется возможным в клинико-лабораторной практике дифференциально определять в сыворотке крови антитела классов G и M к *C. burnetii* в I и II фазовых состояниях.

Полиморфизм клинических проявлений лихорадки Q и нередко стертое течение заболевания нередко приводит к тому, что факт инфицирования удается установить лишь ретроспективно с использованием методов серологической диагностики. В связи с этим, представляется целесообразным изучить профиль антител к *C. burnetii* в сыворотках крови лиц с различными клиническими симптомами инфекционных заболеваний.

Цель работы – анализ результатов ретроспективного исследования, направленного на дифференциальное выявление антител к антигенам I и II фаз *C. burnetii* в сыворотках крови пациентов инфекционной больницы эндемичного по коксиеллезу региона – Астраханской области.

## Материалы и методы

В исследование были включены 723 сыворотки крови от 537 больных, госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в период май-сентябрь 2015 г., в числе которых 145 несовершеннолетних (средний возраст  $7,3 \pm 5,0$ ) и 392 взрослых (средний возраст  $43,3 \pm 16,5$ ) с преобладанием мужчин (69,8%). В историях болезни подавляющего большинства пациентов в качестве ведущего клинического симптома, ставшего причиной их госпитализации, отмечена лихорадка. Сыворотки крови от 363 больных были получены однократно, в среднем, на  $6,7 \pm 3,4$  день с начала регистрации клинических симптомов. У 174 пациентов в исследование были включены парные сыворотки: первый образец был получен на  $6,5 \pm 2,8$  сут болезни, как правило, в день поступления в стационар; второй - на  $10,5 \pm 3,5$  сут и у 10 пациентов дополнительно использовали сыворотки, взятые после третьего забора крови, на  $12,8 \pm 3,5$  сут с начала проявления клинических симптомов. Необходимо отметить, что указанная периодичность повторного взятия крови была обусловлена необходимостью исключения у лихорадящих больных острых арбовирусных инфекций.

В соответствии с выходящими данными, указанными в направлениях на исследование биологического материала в клинико-диагностическую лабораторию (КДЛ) инфекционной больницы им. А.М. Ничоги, структуру пациентов с первичными диагнозами можно представить следующим образом: «вирусная инфекция неуточненной этиологии» (ВИНЭ) встречался в большинстве случаев (362 пациента, 67,4%); «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ) или «острое респираторное заболевание» (ОРЗ) у 67 больных (12,5%); у 51 больного (9,5%) констатировали «аденовирусную инфекцию» (АВИ); клинико-эпидемиологический анамнез, характерный для «астраханской пятнистой лихорадки» (АПЛ), определен для 29 лиц

Профиль антител к *C. burnetii* в сыворотках крови больных инфекционной больницы

Определяемый спектр антител к <i>C. burnetii</i>	Количество серопозитивных сывороток (% содержания от общего числа образцов, $n = 723$ )	Количество серопозитивных лиц (% содержания от общего числа пациентов, $n = 537$ )
IgG II	45 (6,2%)	32 (6,0%)
IgG II + IgM II	8 (1,1%)	8 (1,5%)
IgG II + IgG I	23 (3,2%)	16 (3,0%)
IgG II + IgM II + IgG I	11 (1,5%)	8 (1,5%)
IgM II	30 (4,1%)	28 (5,2%)
Все варианты	117 (16,2%)	92 (17,2%)

(5,4%); на основании клинико-лабораторных данных и собранного анамнеза диагноз «кокциеллез» был поставлен 8 больным (1,5%); прочие диагнозы (острая кишечная инфекция, вирусный гепатит, инфекционный мононуклеоз, серозный менингит) составили 3,7% случаев (20 пациентов).

В КДЛ в соответствии с направлениями лечащих врачей избирательно проводились молекулярно-биологические исследования крови на наличие ДНК *C. burnetii* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «АмплиСенс *Coxiella burnetii*-FL» с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) и/или определение в сыворотке крови специфических антител в иммуноферментном анализе (ИФА) с применением коммерческих тест-систем «*Coxiella burnetii* ELISA IgG», «*Coxiella burnetii* ELISA IgM» производства Vircell, Испания.

Нами был проведен ретроспективный анализ на наличие в сыворотках крови пациентов инфекционной больницы антител к *C. burnetii* с применением наборов экспериментально-производственных ИФА-тест-систем, изготовленных в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, о разработке которых сообщалось ранее [10, 11]. Наборы были верифицированы с использованием панели сывороток крови людей из коллекции лаборатории экологии риккетсий НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, содержащих и не содержащих антител к *C. burnetii*, охарактеризованных различными серологическими методами.

Алгоритм исследования включал первичный скрининг в ИФА всех 737 сывороток крови в разведении 1: 100 на наличие IgG к *C. burnetii* II фазы (IgG II) и IgM к антигену *C. burnetii* II фазы (IgM II). Образцы, содержащие IgG II, исследовали на наличие антител класса G к антигену I фазы возбудителя лихорадки Q (IgG I) в разведении 1:100. Во всех серопозитивных к *C. burnetii* сыворотках крови был определен конечный титр специфических антител.

## Результаты

Ретроспективно, с применением экспериментально-производственных ИФА-тест-систем антител классов G и/или M к *C. burnetii* II фазы бы-

ли выявлены в 16,2% образцах сывороток крови с учетом парных, при этом доля серопозитивных лиц от общего числа больных, включенных в данное исследование, составила 17,2%. Частота обнаружения серологических маркеров кокциеллеза была выше у мужчин (64,1%). Специфические антитела выявлены у 15 пациентов в возрасте до 17 лет включительно (10,3% от общего числа несовершеннолетних больных), среди взрослых показатель серопозитивности к *C. burnetii* составил 19,6%. Из числа 174 пациентов, парные сыворотки крови которых нам были доступны, у 33 лиц (19%) детектированы антитела к кокциеллам Бернета.

Результаты дифференциального изучения спектра антител к *C. burnetii* в I и II фазовом состоянии в сыворотках крови пациентов представлены в таблице.

Антитела класса M к антигену II фазы *C. burnetii* были выявлены у 28 лихорадящих больных (6 детей и 22 взрослых). Высокий показатель обнаружения IgM II в этой группе пациентов может свидетельствовать о начале развития инфекционного процесса, вместе с тем делать однозначный вывод о специфичности иммунного ответа организма на *C. burnetii* без дополнительных лабораторных подтверждений и динамического наблюдения за титрами антител было бы некорректным. При исследовании доступных нам парных сывороток крови от 9 пациентов после первичного серонегативного или сомнительного результата в ИФА при тестировании второго образца сыворотки крови, полученного, в среднем, на  $11,8 \pm 3,9$  сут с начала регистрации клинических симптомов, была отмечена сероконверсия по IgM II до диагностических титров 1:100 - 1:200, что дает возможность предположить недавнюю инфицированность кокциеллезом данных лиц. Оценить дальнейшую динамику антител не представилось возможным в связи с отсутствием данных молекулярно-биологического тестирования. Дети, в сыворотках крови которых были выявлены IgM II, в соответствии с выходными данными, указанными в направлениях в КДЛ и историях болезни, имели симптомы, характерные для ОРВИ/ОРЗ (3 ребенка), АПЛ (1 ребенок), у двух несовершеннолетних отмечен диагноз «ВИНЭ». Среди 22 взрослых больных превалировал диа-



гноз «ВИНЭ» (17 пациентов), у 5 лиц определялась симптоматика АВИ.

Наиболее многочисленная группа среди серопозитивных к *C. burnetii* лиц характеризуется наличием в сыворотке крови IgG II (32 пациента, среди которых 7 детей) с широким диапазоном титров антител от 1: 100 до 1: 1600. Парные сыворотки крови только от 12 пациентов нам были доступны и у 2 из них отмечено увеличение титра антител во втором образце в 4 раза, в среднем, через неделю после первого серологического тестирования, что с высокой долей вероятности свидетельствует о недавнем инфицировании *C. burnetii*. У детей с наличием такого серологического профиля наиболее часто отмечали признаки ОРВИ (4 ребенка). Положительный результат ПЦР позволил поставить клинический диагноз «коксиеллез» одному ребенку, у двух несовершеннолетних диагноз «ВИНЭ» в течение всего срока пребывания в больнице не изменялся. В историях болезни 19 взрослых с наличием IgG II в сыворотке крови встречался диагноз «ВИНЭ», клиническая картина ОРВИ установлена 2 больным, АВИ – 3 пациентам. У одного взрослого пациента первичный диагноз «ВИНЭ» впоследствии был изменен на «коксиеллез». Ретроспективный серологический анализ парных сывороток данного пациента в экспериментально-производственной ИФА-тест-системе показал наличие IgG II в обоих из них в одном титре 1: 400, в то время как коммерческая тест-система импортного производства показала отрицательный результат.

Одновременное наличие IgG II и IgM II было выявлено в сыворотках крови 8 пациентов (2 ребенка и 6 взрослых). Предварительные клинические диагнозы детей – ОРВИ и АПЛ (подтвержден ПЦР и серологическими данными, что, скорее свидетельствует о наличии смешанной инфекции, развившейся после присасывания клеща). У двух взрослых отмечено снижение титра антител класса М до серонегативного результата при одновременном незначительном (в 2 раза) повышении титров IgG II. Отметим, что в истории болезни одного из них диагноз «коксиеллез», по-видимому, был лабораторно подтвержден ранее, так как в период текущей госпитализации результаты ПЦР и ИФА в коммерческих тест-системах были отрицательными. У другого пациента с предварительным диагнозом «ВИНЭ» в крови была обнаружена ДНК возбудителя *C. burnetii*. Еще 2 больным диагноз «коксиеллез» установлен в период их госпитализации с подтверждением методом ПЦР. Диагнозы ОРВИ и ВИНЭ 2 взрослым пациентам с наличием такого профиля антител к *C. burnetii* за период госпитализации не менялись, так как

не проводились исследования, направленные на выявление маркеров коксиеллеза.

Максимально возможный спектр антител в данном исследовании, т. е. одновременное наличие в сыворотке крови IgG II, IgM II и IgG I, был определен у 8 пациентов с клиническими диагнозами «ВИНЭ» (6 пациентов) и «коксиеллез» (2 пациента). Следует отметить, что такой спектр антител был отмечен только среди взрослых (средний возраст  $51,0 \pm 19,8$  лет). У одного больного из этой группы первичный диагноз «ВИНЭ» был изменен на заключительный «коксиеллез» в связи с диагностированием IgM II с помощью коммерческой ИФА-тест-системы. Другому пациенту диагноз «коксиеллез», по-видимому, был установлен до его госпитализации, поскольку в период его нахождения в больнице дополнительных лабораторных исследований не проводилось. В крови еще одного больного с предварительным диагнозом «ВИНЭ» была выявлена ДНК *C. burnetii*. В сыворотках крови вышеуказанных 8 пациентов титры IgG II (1: 400 – 1: 800) были выше титров IgG I (1:100 – 1: 200), а титры в ИФА IgM II установлены в пределах 1: 100 - 1: 200.

В сыворотках крови 16 пациентов одновременно были детектированы IgG I и IgG II. Такой спектр антител встречался в возрастной категории  $56,6 \pm 17,8$  лет с преимущественным диагнозом в историях болезни «ВИНЭ». При изучении парных сывороток крови (от 10 лиц) не отмечено изменения динамики титров антител за весь срок наблюдения, что, вероятно, свидетельствует о давнем инфицировании коксиеллезом (пастинфекция). Превышение титров IgG I (1:800) над IgG II (1:200 – 1:400) отмечено у 3 больных, что нередко выявляется при хронической форме коксиеллеза с различными вариантами осложнений, чаще всего, эндокардитами. У 2 больных титры IgG I и IgG II были одинаковыми (1:400). К сожалению, во время госпитализации кровь только одного пациента из этой группы была исследована на наличие ДНК *C. burnetii* (результат – отрицательный).

### Обсуждение

Несмотря на более чем 80-летнюю историю изучения лихорадки Q, многие вопросы по-прежнему остаются дискуссионными, в частности, в отношении корреляции со стадиями заболевания уровней специфических антител к антигенам I и II фаз *C. burnetii* и обнаружения в крови ДНК возбудителя. На основании результатов молекулярно-биологического, серологического тестирования и наличия клинических симптомов некоторыми экспертами предпринята попытка описать диагностические критерии для определения острой и хронической стадии инфекции, допуская при этом

такие трактовки как «доказанная», «вероятная» и «возможная» [9, 12, 13].

Диагностика острой коксиеллезной инфекции может быть подтверждена выявлением ДНК *C. burnetii* в крови и/или увеличением в сыворотке крови титров IgG II и/или IgM II, как минимум, в 4 раза (оптимально спустя 3–6 нед со времени первого серологического тестирования) [14], при этом ПЦР желательнее проводить в течение первых двух недель появления клинических симптомов и до или вскоре после приема антибиотиков. Положительный результат ПЦР на наличие в крови ДНК возбудителя почти всегда коррелирует с острой стадией лихорадки Q, но реакция быстро становится отрицательной по мере нарастания специфических антител [15]. Проведенное нами исследование подтвердило это наблюдение: ДНК *C. burnetii* обнаружена в крови 4 больных, причем в сыворотках крови 3 пациентов ретроспективно выявлены IgM II, которые могут рассматриваться как маркер острой фазы (в сочетании с антителами класса G), и у одного пациента детектированы только IgG II в титре 1:1600. Вместе с тем, в крови 6 серопозитивных лиц (по данным ретроспективного анализа) не удалось обнаружить ДНК *C. burnetii*, в том числе и у больного с установленным до госпитализации диагнозом «коксиеллез». В парных сыворотках крови 3 пациентов из 6 вышеуказанных с помощью экспериментальных ИФА-тест-систем были детектированы только IgG II в титрах 1:200 – 1:400 без изменения динамики за весь срок наблюдения и у 3 пациентов - IgG II и IgG I одновременно. Мы полагаем, что такая серологическая картина не характерна для острой стадии лихорадки Q. Также отметим, что у одного пациента, в крови которого была обнаружена ДНК *C. burnetii*, ретроспективно не удалось выявить специфических антител, что может свидетельствовать о начальной стадии коксиеллеза в ранний досероконверсионный период. Дополнив вышеупомянутые результаты лабораторного исследования (обнаружение ДНК *C. burnetii* в крови 4 пациентов наряду с наличием в их сыворотках специфических антител и отмеченной динамикой титров IgG II в 4 раза по результатам изучения парных сывороток крови 2 больных в отсутствие данных ПЦР) последним примером, можно сделать вывод о наличии доказанной острой лихорадки Q у 7 лиц, госпитализированных в инфекционную больницу. К сожалению, исследование крови на наличие ДНК *C. burnetii* проводилось не у всех пациентов. Мы также располагали ограниченным количеством парных сывороток крови, полученных с временным интервалом, не являющимся оптимальным для подтверждения коксиеллезной инфекции. Поэтому 7 пациентов (1,3% от числа включенных в данное исследование или 7,6% среди всех выявленных

серопозитивных к *C. burnetii* лиц), отнесенных нами в соответствии с принятыми правилами лабораторного подтверждения острого коксиеллеза к числу таких больных, по-видимому, не отражают реального охвата этой манифестной формой заболевания в структуре всех госпитализированных в инфекционную больницу лиц, приходящихся на период подъема официальной регистрации случаев лихорадки Q в Астраханской области.

Следует отметить, что при выявлении антител классов G и/или M к *C. burnetii* II фазы и при наличии у пациента одного или нескольких клинических симптомов (лихорадка, сильная головная боль, острый гепатит, пневмония, повышенные ферменты печени, озноб, сыпь), даже при отсутствии данных ПЦР или при ее отрицательном результате, а также невозможности исследования парных сывороток крови нельзя исключить наличие острой лихорадки Q. Антитела класса M к *C. burnetii* II фазы, считающиеся маркером острой фазы коксиеллеза, к сожалению, уступают по специфичности иммуноглобулинам класса G, поэтому для повышения достоверности лабораторного подтверждения заболевания важно наблюдение за динамикой их титров и последующей сероконверсией IgG II [16]. Детекция антител обоих классов к *C. burnetii* II фазы повышает вероятность правильного диагностирования острой лихорадки Q. Таким образом, анализируя полученные результаты можно сделать вывод о достаточно высоком проценте лиц, у которых не исключается наличие острой стадии лихорадки Q.

Вместе с тем, наличие в сыворотке крови только IgG II не всегда свидетельствует об острой стадии заболевания. Независимо от симптоматики такие антитела могут обнаруживаться в течение многих лет и даже всю жизнь. Недавние исследования показали, что длительная персистенция в сыворотке крови IgG II, как правило, в невысоких титрах, чаще всего, указывает на пастинфекцию - период после перенесенного острого заболевания при нормализации всех клинических симптомов, при этом также возможна дополнительная детекция IgG I в титрах, не превышающих IgG II [17]. В нашем исследовании у 21 больного выявлены IgG II в низких титрах 1:100 – 1:400, что может свидетельствовать о пастинфекции. При изучении парных сывороток крови 9 пациентов из числа 21, указанных выше, не было выявлено изменения титров антител, что дополнительно подтверждает пастинфекцию.

Для оценки возможного прогрессирования хронической инфекции серологический мониторинг играет первостепенную роль. Рядом экспертов рекомендовано длительное наблюдение за динамикой IgG I и IgG II после перенесенного острого заболевания в течение, как минимум, 2 лет [8, 18].

В настоящем исследовании из-за отсутствия у нас полной клинической картины, у 3 больных с превышением титров IgG I над IgG II высока вероятность развития хронической формы коксиеллеза. У 2 лиц с одинаковыми титрами антител IgG I и IgG II не исключается наличие хронической формы лихорадки Q.

Проведенный нами ретроспективный серологический анализ закономерно подтвердил, что коксиеллез занимает важное место в структуре инфекционных заболеваний в Астраханской области. В группе серопозитивных к *C. burnetii* больных предварительные/заключительные диагнозы (ОРЗ/ОРВИ, АВИ, АПЛ, коксиеллез), как правило, имели место при выявлении спектров специфических антител, свидетельствующие о наличии острой фазы коксиеллезной инфекции: IgM II, IgM II + IgG II, а также IgG II в высоких титрах (1:800 - 1:1600). Диагноз «ВИНЭ» в подавляющем большинстве встречался среди взрослых пациентов ( $n=59$ ) с любым возможным в рамках данного исследования профилем антител.

Таким образом, для достоверной диагностики коксиеллеза необходимо комплексное использование современных молекулярно-биологических и серологических лабораторных методов исследования. Применение ПЦР для выявления в крови возбудителя лихорадки Q полезно в ранний досероконверсионный период заражения и в острой фазе заболевания, но может привести к существенному недовыявлению больных коксиеллезом в более поздней стадии, субклинической и хронической форме инфекции. Скрининг на наличие антител к *C. burnetii* II фазы без оценки динамики антител позволяет только установить факт развития иммунного ответа на заражение. Дополнительное дифференциальное исследование титров IgG/IgM к возбудителю лихорадки Q *C. burnetii* в I и II фазовых вариациях в сочетании с молекулярно-биологическим тестированием и оценкой клинической картины расширяет представление о развитии инфекционного процесса, дает возможность предположить стадию заболевания и спрогнозировать тяжесть его течения. Применение подхода оценки титров IgG/IgM к антигенам I и II фаз *C. burnetii* особенно целесообразно на эндемичных по коксиеллезу территориях. Проведенные исследования показали высокую эффективность экспериментально-производственных тест-систем, не уступающих по диагностической чувствительности наборам зарубежного производства, а в ряде случаев превосходящих их.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Maurin M., Raoult D. Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999. Oct; 12(4): 518–53.
- Kazar J. Coxiella burnetii infection. *Annals of New York Academy Sciences*. 2005. Dec; 1063: 105-14.
- Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52(5): 1637- 43.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. *Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections*. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(2): 109-23.
- Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. *Риккетсиозы человека. Руководство для врачей*. СПб.: ЭЛБИ-СП; 2002.
- 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. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4: 49-54.
- Карпенко С.Ф. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение некоторых факторов резистентности у больных коксиеллезом. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Астрахань, 2017.
- Raoult D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. *Journal of Infection*. 2012; 65 (2): 102- 8.
- Anderson A., Bijlmer H., Fournier P., Graves S., Hartzell J., Kersh G. J, et.al. *Diagnosis and management of Q fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group*, *MMWR*, 2013; 62(3): 1-23.
- Чеканова Т.А., Пантюхина А.Н., Шпынов С.Н., Лучшев А.В., Нафеев А.А., Тарасевич И.В. Иммуноферментные тест-системы для дифференциального выявления антител к антигенам I и II фаз возбудителя Q-лихорадки *Coxiella burnetii*. В кн.: *Молекулярная диагностика*. М.; 2017; 2: 201-2.
- Чеканова Т.А., Шпынов С.Н., Пантюхина А.Н., Тарасевич И.В. Разработка и апробация иммуноферментных тест-систем для диагностики коксиеллеза и риккетсиозов. В кн.: *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. М.; 2018.
- Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Deising CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren ME, 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.
- Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S., et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017; 30(1): 115-90.
- Jager MM, Weers-Pothoff G, Hermans MHA, Meekelenkamp JCE, Schellekens JJA, Renders NHM, et al. Evaluation of a diagnostic algorithm for acute Q fever in an outbreak setting. *Clinical and vaccine Immunology*. 2011; (18): 963–8.
- Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and vaccine Immunology*. 2010;17(2): 286-90.
- Wielders CC, Teunis PF, Hermans MH, van der Hoek W, Schneeberger PM. Kinetics of antibody response to Coxiella burnetii infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*. 2015; 13: 37-43.
- Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, Renders NH, Leenders AC, van der Hoek W, Schneeberger PM. Long-term serological follow-up of acute Q-fever patients after a large epidemic. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131848.



18. Healy B., Woerden H., Raoult D., Graves S., Pitman J., Lloyd G., et al. Chronic Q fever: different serological results in 3 countries—results of a follow-up study 6 years after a point source outbreak. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (8): 1013–9.

## REFERENCES

- Maurin M., Raoult D. Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999. Oct; 12(4): 518–53.
- Kazar J. Coxiella burnetii infection. *Annals of New York Academy Sciences*. 2005. Dec; 1063: 105-14.
- Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52(5): 1637–43.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. *Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections*. Medicine (Baltimore). 2000; 79(2): 109-23.
- Loban KM, Lobzin Yu.V., Lukin EP *Rickettsiosis of human. A guide for doctors. [Риккетсиозы человека. Руководство для врачей]*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2002. (in Russian)
- Yakovlev EA, Borisevich SV, Popova A.Yu., Yezhlova EB, Demina Yu.V. The incidence of Q fever in the Russian Federation and European countries: realities and problems. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2015; 4: 49-54. (in Russian).
- Karpenko S.F. Clinico-pathogenetic and prognostic significance of some factors of resistance in patients with coxiellosis. Thesis for PhD of Medicine degree. Astrakhan; 2017. (in Russian)
- Raoult D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. *Journal of Infection*. 2012; 65(2): 102-8.
- Anderson A., Bijlmer H., Fournier P., Graves S., Hartzell J., Kersh G. J, et al. *Diagnosis and management of Q fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group*, *MMWR*, 2013; 62(3): 1-23.
- Chekanova TA, Pantyukhina AN, Shpynov SN, Luchshev AV, Nafeev AA, Tarasevich I.V. Immunoenzyme test-systems for differential detection of antibodies to antigens I and II phases of the Q-fever infectious agent *Coxiella burnetii*. In the book: *Moleculyarnaya diagnostika – 2017*; Moscow, 2017; 2: 201-2. (in Russian).
- Chekanova TA, Shpynov SN, Pantyukhina AN, Tarasevich I.V. *Development and approbation of immunoenzyme test-systems for the diagnosis of coxiellosis and rickettsiosis*. In the book: *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats. Materials of the Xth Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation*. Moscow; 2018: 247. (in Russian).
- Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Deising CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren ME, 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.
- Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S., et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017; 30(1): 115-90.
- Jager MM, Weers-Pothoff G, Hermans MHA, Meekelenkamp JCE, Schellekens JJA, Renders NHM, et al. Evaluation of a diagnostic algorithm for acute Q fever in an outbreak setting. *Clinical and vaccine Immunology*. 2011; (18): 963–8.
- Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and vaccine Immunology*. 2010; 17(2): 286-90.
- Wielders CC, Teunis PF, Hermans MH, van der Hoek W, Schneeberger PM. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*. 2015; 13:37-43.
- Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, Renders NH, Leenders AC, van der Hoek W, Schneeberger PM. Long-term serological follow-up of acute Q-fever patients after a large epidemic. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131848.
- Healy B., Woerden H., Raoult D., Graves S., Pitman J., Lloyd G., et al. Chronic Q fever: different serological results in 3 countries—results of a follow-up study 6 years after a point source outbreak. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(8): 1013–9.

Поступила 31.08.2018

Принята в печать 27.09.2018

## Сведения об авторах:

**Шпынов Станислав Николаевич**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. лаб. экологии риккетсий ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, e-mail: stan63@inbox.ru; **Неталиева Светлана Жихсылыковна**, врач клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», e-mail: sveta-netalieva@mail.ru; **Бабаева Марина Алексеевна**, зав. клинико-диагностической лаб. ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги».