doi: 10.17116/terarkh2015871184-91

© Коллектив авторов, 2015

Описание случая тяжелого течения Q-лихорадки

В.А. МАЛОВ[1], С.В. ПОНОМАРЕВ[2], И.В. ТАРАСЕВИЧ[3], Е.Н. КУБЕНСКИЙ[2], А.Н. ГОРОБЧЕНКО[1], А.Н. ПАНТЮХИНА[3], Е.А. НЕМИЛОСТИВА[1], М.В. БОГДАНОВА[1], Я.И. МАХМУТОВ[1]

[1]ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия; [3]ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Description of a case of severe Q fever

V.A. MALOV[1], S.V. PONOMAREV[2], I.V. TARASEVICH[3], E.N. KUBENSKY[2], A.N. GOROBCHENKO[1], A.N. PANTYUKHINA[3], E.A. NEMILOSTIVA[1], M.V. BOGDANOVA[1], YA.I. MAKHMUTOV[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; [3]N.F Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

В статье рассматривается редкий клинический случай тяжелого течения Q-лихорадки у молодого человека без отягощенного преморбидного фона. Даются описание и анализ клинических проявлений и результатов лабораторных исследований с учетом современных данных литературы. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики, лабораторной диагностики и лечения Q-лихорадки.

Ключевые слова: Q-лихорадка, коксиеллез, заболевание, вызванное Coxiella burnetii, внебольничные пневмонии.

The paper considers a rare clinical case of severe Q fever in a young man with no compromised premorbid background. It describes and analyzes clinical manifestations and laboratory findings with consideration for the current data available in the literature. The issues of the differential diagnosis, laboratory diagnosis, and treatment of Q fever are discussed.

Key words: Q fever, coxiellosis, Coxiella burnetii–caused disease, community-acquired pneumonias.

ВБП — внебольничная пневмония
КЛ — Q-лихорадка
КТ — компьютерная томография
ПСП — пресепсин
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНИФ — реакция непрямой иммунофлюоресценции
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭТ — этиотропная терапия

Q-лихорадка* (коксиеллез; КЛ) убиквитарное зоонозное заболевание, вызываемое облигатными внутриклеточными бактериями *Coxiella burnetii*. В 1980 г. после уточнения строения генома *C. burnetii* перенесена из семейства *Rickettsiaceae* (α-протеобактерии) в семейство *Legionellaceae* (γ-протеобактерии) [3]. В Европе первые случаи КЛ зарегистрированы в 1940 г. на Балканском полуострове, а после второй мировой войны вспышки и спорадические случаи отмечали в большинстве стран Европы, Азии, Америки и Африки [4]. Самая крупная вспышка КЛ зарегистрирована в Нидерландах, в течение которой с 2007 по 2011 г. заболели почти 4 тыс. человек, из которых около 50% госпитализированы [4, 5]. По мнению многих исследователей, рост числа регистрируемых случаев КЛ в мире в значительной степени объясняется улучшением качества диагностики, но при этом не исключается влияние и эколого-эпидемиологических факторов [6—9]. В СССР заболевание впервые описано в 1951 г. в Узбекской ССР под названием «термезская лихорадка» [10]. В последующие годы крупные вспышки отмечали в Крыму, Ярославской, Воронежской и Вологодской областях, в северо-западном регионе. Обязательная регистрация КЛ в СССР начата в 1957 г. и с 1957 по 1985 г. зарегистрировано более 20 тыс. случаев КЛ. В Российской Федерации в результате прекращения выпуска диагностических препаратов официально регистрируется невысокая заболеваемость. Так, в период 2000 — 2014 гг. регистрировалось от 17 до 190 случаев в год [11]. Это отражает как отсутствие эффективной лабораторной диагностики, так и недостаточную осведомленность врачей относительно особенностей течения КЛ, которая для многих практикующих врачей остается «неизвестным» лихорадочным заболеванием.

Целью настоящей работы явилась актуализация проблемы заболеваемости людей КЛ на основании описания клинического случая и краткого обзора литературы.

Описание клинического случая. Больной *В.*, 18 лет, курсант. Заболел подостро. Точную дату указать не может. Ориентировочно 12.09.14 появились першение в горле, заложенность носа, ринорея, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. Общее самочувствие оставалось удовлетворительным. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно (бромгексин). Физические нагрузки переносил как обычно. На фоне приема препарата интенсивность кашля уменьшилась. С момента заболевания температуру тела не измерял, чувство жара не ощущал. Ухудшение самочувствия отметил 22.09, когда утром усилилась боль в горле. В последующие часы отметил быстрое прогрессирующее ухудшение состояние, проявившееся нарастанием слабости, появлением озноба, миалгий в верхних и нижних конечно-

*Термин Q fever впервые использован австралийским исследователем E. Derrick в 1937 г. для обозначения лихорадочных заболеваний неясной этиологии у работников скотобоен в Брисбене (Австралия). По одной из наиболее распространенных версий, «Q» происходит от слова «query» — неясный, по другой от названия штата Queensland, административным центром которого является Брисбен [1, 2].

стях, тошноты, головной боли и чувства жара. Температура тела 40 °С. После осмотра терапевтом установлен диагноз ОРВИ, назначены жаропонижающие препараты (в том числе парентерально «литическая смесь»), однако температура тела оставалась высокой. В связи с отсутствием клинического эффекта в тот же день бригадой скорой медицинской помощи доставлен в ИКБ №1 Москвы с предварительным диагнозом «ОРВИ. Ангина?».

Эпидемиологический анамнез. В период с 30.07 по 31.08 проходил учебные сборы в одном из районов Подмосковья. Вместе с другими курсантами проживал в полевых условиях. Питание исключительно коллективное. Контакт с домашними и дикими животными исключен. Во время прохождения сборов совместно с другими курсантами привлекался к земляным и строительным работам (разборка старых строений). Случаев лихорадочных состояний среди курсантов, совместно проходивших сборы с больным *В.*, не отмечалось.

Во время первичного осмотра в приемном отделении ИКБ №1 состояние больного резко ухудшилось, что проявилось гипотонией, акроцианозом, мраморностью кожных покровов. Одновременно появились интенсивные боли в животе и поясничной области, усиливающиеся в положении на боку. По тяжести состояния госпитализирован в отделение реанимации. После консультации хирурга, с подозрением на «абсцесс брюшной полости?», реанимобилем транспортирован в ГКБ им. С.П. Боткина. Ввиду тяжести состояния пациент, минуя приемное отделение, госпитализирован в шоковую палату. При поступлении состояние тяжелое, в сознании. Тяжесть состояния определялась интоксикацией, гипертермией, нестабильностью гемодинамики (частота сердечных сокращений 100 уд/мин; артериальное давление 80/60 мм рт.ст., акроцианоз, мраморность кожных покровов). Основными жалобами были лихорадка, выраженная слабость, миалгии, тошнота, боль в эпигастральной области, кашель с гнойной мокротой. Результаты общих анализов крови и биохимических исследований суммированы и представлены в **табл. 1, 2**. В общем анализе крови лейкоцитоз $32{,}9 \cdot 10^9$/л. На рентгенограмме органов грудной клетки от 23.09 «... полисегментарные очаги инфильтрации левого легкого». Компьютерная томография (КТ) от 23.09 «признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии. Умеренная внутригрудная лимфаденопатия. Гепатомегалия. Минимальное количество жидкости в ложе желчного пузыря». Эхокардиограмма от 23.09 «... вегетаций на клапанах нет». Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости от 24.09 «... в брюшной полости свободной жидкости около 500 мл»; от 25.09 «... свободная жидкость в виде каемок по правому боковому каналу». Эзофагогастродуоденоскопия от 24.09.14 «Очаговый поверхностный гастрит». Для исключения лимфопролиферативного заболевания 24.09 выполнена стернальная пункция. Гистологическое заключение: «усилена пролиферация элементов гранулоцитопоэза с нарушением созревания, увеличение количества бластных клеток».

Заключение консилиума: «У больного клинико-лабораторная картина левосторонней пневмонии, сепсиса, септического шока. Болевой синдром в животе, вероятно, обусловлен выраженной гепатоспленомегалией. На момент осмотра данных, подтверждающих хирургическую патологию, нет». Начата эмпирическая комбинированная антибактериальная терапия (имипинем 2 г/сут; ванкомицин 2 г/сут), инфузионно-корригирующая и детоксикационная терапии, инотропная поддержка.

В связи с исключением хирургической патологии для дальнейшего обследования и лечения 26.09 реанимобилем пациент транспортирован в одно из реанимационных отделений ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко МО РФ с предварительным диагнозом: «Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, неуточненной этиологии, тяжелое течение. Двусторонний парапневмонический экссудативный плеврит. Дыхательная недостаточность 0—1. Септический шок?».

При объективном осмотре отмечена гиперемия задней стенки глотки и дужек. На мягком небе единичные точечные кровоизлияния. Поскольку основной диагностической концепцией был инфекционный процесс неустановленной этиологии, больной продолжал получать эмпирическую антибактериальную терапию (имипинем по 2 г/сут с 23 по 26.09, а с 26.09 по 02.10 — 3 г/сут; ванкомицин 2 г/сут с 23 по 26.09) **(см. рисунок)**.

КТ от 26.10: «правосторонний гидроторакс. Поствоспалительные гиповентиляционные изменения в нижних долях обоих легких. Умеренный локальный выпот в перикардиальной сумке. Гиперплазия единичных мадиастинальных лимфатических узлов. Гепатомегалия». УЗИ от 26.09: «двусторонний (малый) гидроторакс. Умеренное увеличение размеров селезенки».

С целью этиологической верификации диагноза пневмонии при поступлении проведены экспресс-тесты на антигены *Legionella pneumophila* и *Streptococcus pneumoniae* (результаты отрицательные); серологические исследования (определение антител) к хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*), микоплазмам (*Mycoplasma pneumoniae*), микобактериям (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*), вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, иерсиниям, сальмонеллам (все результаты отрицательные). 30.09 из Российского центра по риккетсиозам получен результат исследования крови в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на антитела *к C. burnetii* (II фаза) в титре 1/160 **(табл. 3)**. На основании получения титра антител, превышающий диагностический, к *C. burnetii* (II фаза), установлен окончательный диагноз коксиеллез (Ку-лихорадка).

После установления диагноза КЛ проведен 3-недельный курс доксициклина (0,2 г/с).

На фоне лечения самочувствие и состояние больного улучшилось **(см. рисунок)**. Температура тела снизилась укороченным лизисом и еще в течение около 10 дней оставалась субфебрильной. Самым длительным проявлением заболевания была слабость, которая сохранялась в течение 5—6 дней после полной нормализации температуры тела.

08.10 проведена контрольная мультиспиральная КТ органов грудной клетки. Заключение: «полный регресс ранее выявленных воспалительных изменений в легких, перикарде, плевральной полости. Гиперплазия единичных медиастинальных лимфатических узлов».

Пациент выписан с выздоровлением после завершения 21-дневного курса доксициклина.

Обзор литературы и анализ клинического наблюдения. КЛ является классическим зоонозным заболеванием, вызываемым *C. burnetii*. Резервуаром и источником *C. burnetii* могут быть широкий спектр домашних и диких животных, а также птицы, рептилии и клещи, однако основным источником инфицирования людей считаются козы, овцы и крупный рогатый скот [12—14]. Ввиду исключительно широкого диапазона резервуара инфекции КЛ имеет убиквитарное распространение [15, 16]. Потенциально любое зараженное *C. burnetii* животное может служить источни-

Сведения об авторах:

Пономарев Сергей Вианорович — зав. инфекционным отд-нием ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Тарасевич Ирина Владимировна — проф., г.н.с. лаб. экологии риккетсий ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, акад. РАН

Кубенский Евгений Николаевич — врач-инфекционист ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Горобченко Андрей Николаевич — доц. каф. инфекционных болезней МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Пантюхина Анна Николаевна — проф., в.н.с. лаб. экологии риккетсий ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи

Немилостива Елена Алексеевна — доц. каф. инфекционных болезней МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Богданова Мария Владимировна — асп. каф. инфекционных болезней МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Махмутов Ярослав Игоревич — интерн каф. инфекционных болезней МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Малов Валерий Анатольевич — проф. каф. инфекционных болезней МПФ ПМГМУ им. И.М. Сеченова; 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: valmalov@list.ru

Таблица 1. **Результаты общего анализа крови больного *B.* в динамике заболевания**

Показатель	Референсные величины	Дата проведения исследований						
		24.09	25.09	26.09	28.09	30.09	01.10	08.10
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	4,0—5,9	3,8	3,76	4,7	4,8	5,03	5,25	4,49
Гемоглобин, г/л	110—160	124	123	146	146	143	150	127
Гематокрит, %	36—48	—	—	41	42	40,8	43	36,9
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	4,0—9,0	32,9	37,6	15,7	17,7	12,25	10,3	7,12
Нейтрофилы:								
$\cdot 10^9$/л	2,1—7,5	—	—	—	—	7,56	6,06	3,72
%	47—75	—	—	68	64	70	62	78
Лимфоциты:								
$\cdot 10^9$/л	1,2—4,0	—	—	—	—	2,96	3,07	2,33
%	19—37	45	45	24	20	23	29	11
Моноциты:								
$\cdot 10^9$/л	0,09—0,8	—	—	—	—	0,89	0,54	0,57
%	3—11	—	3,6	5	13	5	9	8
Эозинофилы:								
$\cdot 10^9$/л	0,02—0,3	—	—	—	—	0,25	0,14	0,19
%	0—5	—	—	3	2	2	0	3
Базофилы:								
$\cdot 10^9$/л	0—0,065	—	—	—	—	0,15	0,14	0,19
%	0—1	—	—	0	1	0	0	0
Ретикулоциты:								
$\cdot 10^9$/л	17—70	—	—	—	—	56,5	77,8	159,7
%	0,2—1,2	—	—	—	—	—	—	—
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	150—400	158	142	—	—	200	286	403
СОЭ, мм/ч		76	79	—	—	—	—	—

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

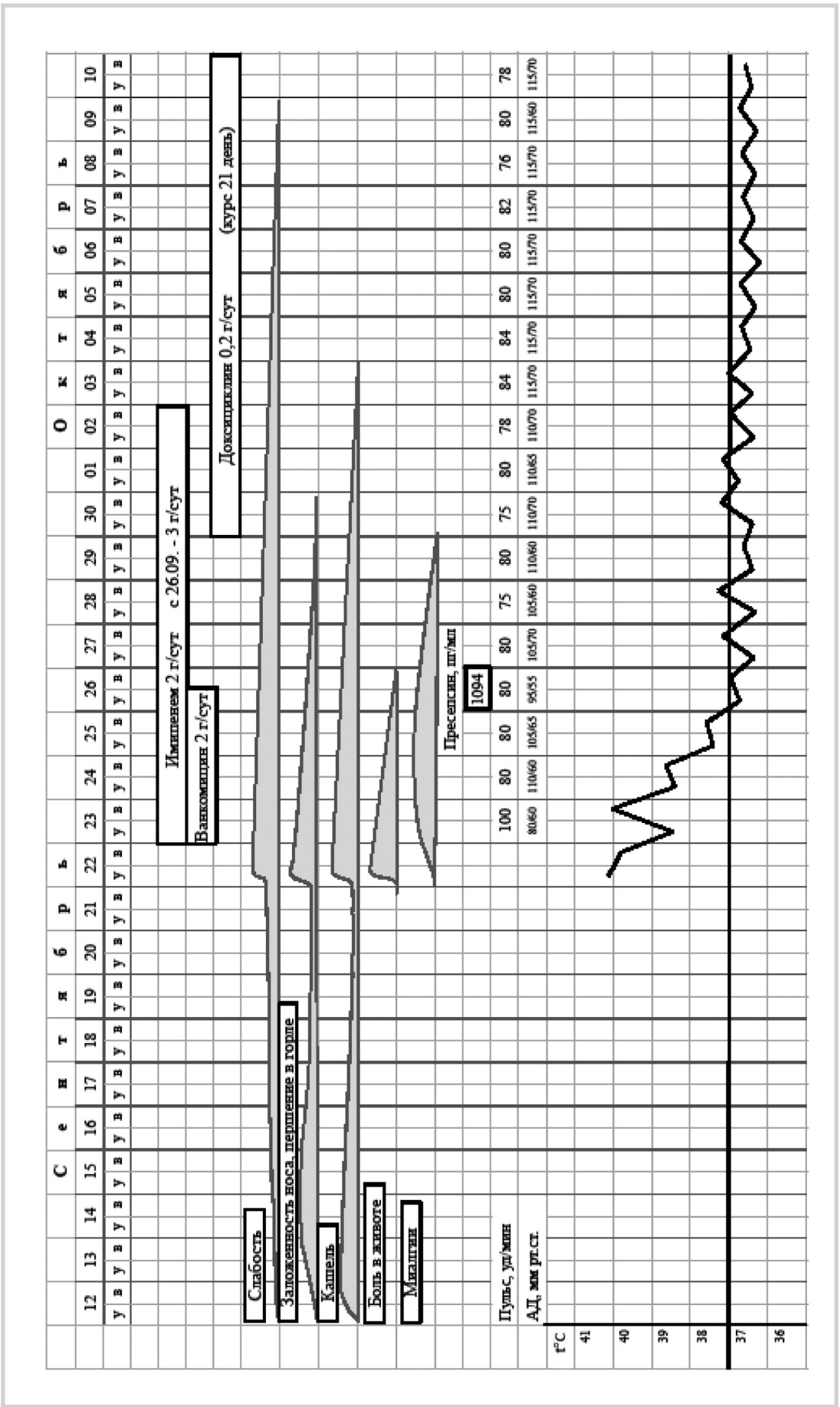
Таблица 2. **Результаты некоторых биохимических исследований крови больного *B.* в динамике заболевания**

Показатель	Референсные значения	Дата проведения исследований						
		24.09	26.09	28.09	30.09	01.10	08.10	21.10
Общий белок, г/л	66—87	58	60	—	76	78	69	77
Альбумин, г/л	39,7—49,4	29	—	—	—	44	—	—
Глобулин, г/л	25—35	—	—	—	—	34	—	—
Мочевина, ммоль/л	2,76—8,07	13,9	—	—	—	6,7	—	—
Креатинин, мкмоль/л	44—106	98	110	105	77	81	70	79
ЛДГ, ед/л	240—480	—	—	—	454	370	233	236
Общий билирубин, мкмоль/л	0—25	7,6	13,4	—	5,7	6,3	6,1	3,4
АлАТ, ед/л	0—41	63	220	—	111	88	40	13
АсАТ, ед/л	0—40	78	230	—	58	36	23	13
ЩФ, ед/л	35—129	—	—	—	159	158	96	—
ГГТ, ед/л	5—61	—	—	—	187,2	167	74,5	—
α-Амилаза, ед/л	28—100	48	87	—	95	—	—	—
Глюкоза, ммоль/л	3,20—5,89	—	4,7	7,4	5,4	4,7	4,9	5,4
С-реактивный белок, мг/л	0—5	—	—	—	—	14,5	—	—
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	0—14	—	—	—	—	0,1	—	—
ЦИК, опт. ед.	0—91	—	—	—	—	87	—	—

Примечание. ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТ — γ-глутамилтранспептидаза; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

ком инфицирования людей. Многочисленные исследования показывают, что при спорадических случаях КЛ и даже групповых не всегда удается установить контакт с животными [17, 18]. По официальным данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в период с 2000 по 2010 г. из всех зарегистрированных случаев КЛ в США в 63% не имелось никаких указаний на контакт с животными [16], а 3% взрослого населения США серопозитивны по *C. burnetii* [19]. Сходные данные получены при анализе одной из крупнейших современных зарегистрированных вспышек КЛ в Нидерландах [18].

Таким образом, преимущественно инфицирование человека *C. burnetii* происходит без очевидного указания и установления контакта с животными. Этому способствуют следующие факторы. Во-первых, *C. burnetii* образуют несколько клеточных форм (традиционно рассматриваются две — мелкую и большую, но описаны и промежуточные), одна из которых представляет собой



Клинико-лабораторная характеристика больного *В.* (объяснение в тексте).

Таблица 3. **Результаты исследования сывороток крови больного *В.* в РНИФ с антигенами *C. burnetii***

№ п/п	Наименование антигенов	Дата исследования	День болезни (от начала заболевания)	Титр сывороток в РНИФ	Положительный контроль	Отрицательный контроль
1	*C. burnetii* II фазы	26.09	17-й	1:160	1:160	—
2	*C. burnetii* II фазы	21.10	25-й	1:80	1:160	—
3	*C. burnetii* I фазы	15.12	90-й	1:80	—	—
	C. burnetii II фазы	15.12		1:20	1:160	—

Примечание. Диагностический титр в РНИФ 1:40.

спороподобную, способную сохраняться во внешней среде в течение нескольких месяцев и даже лет [9, 20]; во вторых, *C. burnetii* легко диспергируется в воздухе и в сухую ветряную погоду воздушными потоками может переноситься от источника инфекции (животноводческих ферм, инфицированного материала, больных животных) на несколько километров [8]; в-третьих, люди проявляют высокую чувствительность к *C. burnetii* и инфицирующая доза составляет от единичных микробных клеток до десятков [21]; в-четвертых, животные переносят латентные (субклинические) формы заболевания, поэтому устанавливать факт их инфицированности возможно только при проведении специальных исследований [4]; в-пятых, хотя воздушно-капельный (аэрозольный) путь является ведущим в инфицировании людей, тем не менее заражение может произойти и иными путями, в частности при укусах клещей [22], употреблении в пищу непастеризованного молока [23] и некоторыми другими [14]. Все это делает исключительно трудным определение потенциального источника инфицирования, о чем наглядно свидетельствует и разбираемый нами клинический случай.

Клиническая картина КЛ характеризуется выраженным полиморфизмом, что затрудняет не только своевременную диагностику, но и систематизацию клинических проявлений заболевания. Традиционно выделяют острую, подострую (затяжную), хроническую и стертую формы заболевания [15, 24]. В более ранней литературе авторы, анализируя свои наблюдения, предпринимали попытки выделения различных вариантов течения острой формы КЛ [10], однако спектр описываемых клинических проявлений оказался столь велик, что не всегда удавалось дать четкую характеристику выделяемым вариантам течения. Анализ описанных ранее вариантов течения острой формы КЛ приводится в руководстве по риккетсиозам [15].

Инкубационный период при КЛ составляет в среднем 20 дней с вариациями от 14 до 39 дней [15, 24, 25]. Анализ эпидемиологических данных в рассматриваемом нами клиническом случае облегчается тем, что пациент в период потенциально возможной инкубации постоянно находился в закрытом организованном коллективе и проходил учебные сборы с проживанием в полевых условиях. Нам не удалось установить возможный источник инфицирования. Данное обстоятельство служит наглядным подтверждением того, что развитие КЛ, как правило, происходит без очевидного указания на контакт с животными. Хотя больной находился в организованном коллективе и можно допустить вероятность инфицирования и других людей, однако ни у кого из них не было документировано лихорадочных состояний. Данный факт вполне укладывается в современные представления относительно особенностей клинического течения КЛ.

Поскольку основной чертой клинического течения КЛ является полиморфизм, который широко варьирует от пациента к пациенту, достоверных опорных клинико-лабораторных признаков, позволяющих предположить спорадические случаи КЛ, не существует. Только специальные методы исследования позволяют верифицировать диагноз. Многочисленные клинические исследования показывают [14, 16, 26], что 60% инфицированных *C. burnetii* людей переносят субклиническую (стертую) форму заболевания, а в остальных случаях заболевание протекает в манифестной форме, но только 2—4% больных госпитализируются. Распространенность клинически манифестных форм КЛ возрастает пропорционально возрасту: если у детей младше 15 лет КЛ преимущественно протекает субклинически, то у лиц старше 15 лет доминируют клинически манифестные формы. У лиц старше 40 лет возрастает также тяжесть заболевания [26, 27, 28]. Женщины чаще мужчин переносят субклинические формы КЛ, что связывают с возможным защитным эффектом 17β-эстрадиола [29]. Недостаточно ясным остается то, что в отдельных странах и регионах доминируют определенные варианты клинического течения КЛ. Так, пневмония наиболее часто регистрируется в Новой Шотландии (восточная провинция Канады) и Швейцарии, тогда как во Франции, Онтарио (центральная Канада) и Калифорнии чаще развивается поражение печени (гепатит). Аналогичные наблюдения имеются и по некоторым другим странам и регионам [14, 30]. Одним из возможных объяснений данного феномена являются превалирующий путь инфицирования и доза возбудителя [31].

Клинически манифестное течение острых форм КЛ характеризуется неспецифическими проявлениями, наиболее частыми из которых бывают лихорадка, головная боль, миалгии, артралгии, кашель, а также озноб, слабость, повышенная потливость [28, 32]. Для лихорадки характерен быстрый подъем температуры до высоких цифр. Без лечения лихорадка может сохраняться до 2 нед — максимально описанная продолжительность лихорадки составила 57 дней (E. Derrick, 1973 цит. по [25]). У лиц пожилого возраста лихорадка бывает более продолжительной. Головная боль может иметь разную локализацию и интенсивность. Часто она имеет ретроорбитальную локализацию и ассоциирована с фотофобией, в отдельных случаях может носить столь интенсивный характер, что требуется проведение люмбальной пункции [16].

Несмотря на яркую клиническую симптоматику, больные с гриппоподобным течением острой формы КЛ, как правило, не нуждаются в госпитализации и остаются на амбулаторном лечении, в силу чего заболевание остается не диагностированным и проходит под маской респираторно-вирусных инфекций.

Хотя многие этапы патогенеза КЛ остаются до конца не выясненными [15, 24, 25], анализ клинико-лабораторных проявлений конкретных случаев острых форм КЛ позволяет обсуждать вопрос об определенных закономерностях развития инфекционного процесса и его особенностях.

Для КЛ типично острое начало заболевания, хотя описана возможность и постепенного развития заболевания. В таких случаях лихорадке и ухудшению состояния пациента предшествует постепенное (в течение 3—6 дней) нарастание признаков заболевания (слабости, головной и мышечной болей, температуры тела) [10, 15]. В рассматриваемом нами клиническом примере с момента появления первых признаков заболевания до госпитализации в стационар прошло 1,5 нед **(см. рисунок)**. В этот период заболевание характеризовалось минимальной неспецифической симптоматикой по типу острого назофарингита, что, вероятнее всего, могло косвенно свидетельствовать о воздушно-пылевом пути инфицирования. Характер клинических проявлений и их выраженность не побуждали пациента обратиться за медицинской помощью. Ограничений в физических нагрузках больной не испытывал. Температуру тела он не измерял и чувство жара не ощущал. Более того, в динамике начальных проявлений заболевания он даже отметил тенденцию к улучшению самочувствия. Однако затем наступило внезапное острое ухудшение состояния, проявившееся ознобом, подъемом температуры тела до высоких цифр, головной болью, миалгиями, абдоминальным болевым

синдромом, выраженными гемодинамическими расстройствами. Скорость нарастания клинических проявлений исчислялась не днями, а часами. Лихорадка была резистентна к назначаемым жаропонижающим препаратам. Обращает внимание еще один важный факт — до момента установления диагноза по тяжести состояния больной госпитализировался в реанимационные отделения. Столь быстрое, динамично прогрессирующее ухудшение состояния может быть объяснено развитием выраженной системной реакции организма на инфекционный процесс.

К числу первых существенных признаков, позволивших определить органопатологию, относятся результаты рентгенологических исследований, показавших полисегментарные очаги инфильтрации в легких, что формально давало основания к установлению диагноза внебольничной пневмонии (ВБП). КТ позволила дополнительно установить внутригрудную лимфаденопатию и гепатомегалию. Данные находки вместе с гиперлейкоцитозом ($32{,}9 \cdot 10^9$/л, а при повторном исследовании на следующий день $37{,}6 \cdot 10^9$/л) оказались достаточными для обоснования проведения стернальной пункции с целью исключения болезней крови. Гиперлейкоцитоз, рассматриваемый как лейкемоидная реакция, может быть проявлением различных патологических состояний, включающих острые инфекционные заболевания бактериальной, вирусной и иной этиологии, системные заболевания соединительной ткани, шоковые состояния, онкогематологические заболевания и др. [33]. Результаты стернальной пункции позволили исключить заболевания крови.

Клинические проявления инфекционных заболеваний в ранние сроки, как правило, неспецифичны [34], а результативность обычных лабораторных тестов не столь высока, вследствие чего большое значение приобретает использование высокоспецифичных и чувствительных биомаркеров, выступающих в качестве индикаторов тяжелых системных инфекционных заболеваний, в частности сепсиса, септического шока [35]. В разные годы предпочтение отдавалось различным биомаркерам: протеину С, прокальцитонину и т.д. [36]. В настоящее время в качестве раннего и высокоспецифичного маркера сепсиса предлагается использовать пресепсин (ПСП) [37]. ПСП представляет собой фрагмент мембранного рецептора макрофагов (mCD14), который непосредственно участвует в распознавании сигнала бактериальной инвазии. В качестве распознаваемого сигнала выступают структурные компоненты грамположительных и грамотрицательных бактерий [38], что принципиально отличает ПСП от ранее используемых маркеров. В частности, известно, что *C. burnetii* имеет клеточную стенку, аналогичную грамотрицательным бактериям и характеризуется фазовым переходом [39]. Подобно другим бактериям, имеющим липополисахаридный комплекс, важную роль в распознавании, взаимодействии с макрофагами и поглощении *C. burnetii* играют рецепторы, посредством которых происходит активация клеток [40]. После взаимодействия структурных компонентов бактерий с мембранным рецептором mCD14 и активации системы неспецифического иммунитета фрагмент рецептора «отщепляется» от мембраны и трансформируется в растворимую форму — sCD14, циркулирующую в кровотоке. Основной функцией sCD14 является индукция воспаления в клетках, не способных непосредственно реагировать на липополисахариды ввиду отсутствия на их поверхности mCD14. Вследствие активации фагоцитоза лизосомальные ферменты расщепляют sCD14 с образованием фрагмента, который нами и определяется как ПСП [37]. Как показывают клинические наблюдения, уровень ПСП высоко коррелирует с развитием сепсиса. Описанный механизм образования ПСП объясняет, почему у наблюдаемого нами больного уровень ПСП в крови в острую фазу заболевания соответствовал значениям, которые обычно регистрируются при сепсисе **(см. рисунок)**.

C. burnetii является облигатным внутриклеточным микроорганизмом, высоко адаптированным к функционированию и репликации в фаголизосомальных вакуолях с pH 4,7—5,2 [14, 25]. Это принципиально отличает их от абсолютного большинства патогенных для человека бактерий. *C. burnetii* способны поражать многие типы клеток, но основной их мишенью являются моноциты и макрофаги.

Контроль острой фазы инфекционного процесса принципиально осуществляется двумя фундаментальными механизмами, которые влияют на особенности клинического течения заболевания: системный клеточно-опосредованный иммунный ответ и формирование гранулем [25]. Хотя Т-клеточный ответ участвует в контроле инфекционного процесса, он не приводит к полной эрадикации возбудителя [40]. Спустя несколько месяцев и даже лет после инфицирования *C. burnetii* ДНК возбудителя может обнаруживаться в циркулирующих макрофагах и костном мозге [41].

Пока остаются малопонятными механизмы, определяющие, почему в одних случаях вызванный *C. burnetii* инфекционный процесс у человека ограничивается субклиническим течением, а в других имеет клиническую манифестацию, причем с достаточно широким спектром органопатологии [26]. Клинический анализ крупной вспышки КЛ, проведенный французскими исследователями [28], показал, что среди госпитализированных больных в 25% случаев выявлялись лихорадка, пневмония и признаки поражения печени, в 40% — лихорадка и признаки поражения печени, в 17% — лихорадка и пневмония и реже всего (8, 6 и 4% соответственно) клиническая картина характеризовались только одним из указанных признаков.

Дискуссионным остается вопрос о частоте вовлечения органов дыхания при острой форме КЛ. В руководстве по риккетсиозам авторы проводят критический анализ данных литературы относительно «пневмотропности» возбудителя КЛ, демонстрируя, что ни клинические, ни экспериментальные данные не предоставляют этому убедительных подтверждений [15]. И все же развитие пневмонии при острой форме КЛ является одним из возможных вариантов манифестации заболевания. В большинстве случаев пневмония протекает со скудной симптоматикой и минимальными аускультативными данными, что не исключает вероятность тяжелых формы заболевания с развитием острой дыхательной недостаточности [42, 43]. Частыми сопутствующими проявлениями заболевания в случае развития пневмонии являются лихорадка, слабость, озноб, миалгии, потливость. Реже встречаются боль в горле, тошнота, рвота, диарея, боль в грудной клетке, экзантема. Кашель выявляется у 24—90% больных [14]. У 5% больных может определяться спленомегалия. Пневмония при КЛ не имеет существенных специфических отличий ни в клинических проявлениях, ни в результатах рентгенографических или обычных лабораторных исследований по сравнению с ВБП иной этиологии [44].

Многие авторы отмечают, что *C. burnetii* является недооцененным возбудителем ВБП. При анализе 1306 случаев ВБП у госпитализированных пациентов в США острая форма КЛ диагностирована в 2,3% случаев [45]. Аналогичные исследования, проведенные в Европе [46], показали, что удельный вес *C. burnetii* в этиологии ВБП (среди больных с верифицированным диагнозом) составил у амбулаторных больных 1%, у госпитализированных 4% и пациентов отделений интенсивной терапии 7%. Данный показатель имел большие вариации по странам Европы. Самый высокий показатель получен в Испании (6,2%), далее следовали Нидерланды (0,7%), Италия (0,4%), Великобритания (0,3%) и Франция (0,2%).

Как показывают наблюдения, поражение печени при КЛ может иметь различный характер [25]. Наиболее часто (85%) отмечается небольшое повышение уровней ферментов в сыворотке крови [30], повышение уровня билирубина выявляется только в 25% случаев, а увеличение печени и селезенки встречается реже, чем желтуха [47]. В литературе имеются указания на то, что печень при КЛ, как правило, увеличивается «молча», поскольку другие клинические проявления не отмечаются (B. Girst, 1956, цит. по [10]). Современная литература в целом не опровергает данные наблюдения, но отмечает, что при более тяжелом течении у больных могут выявляться анорексия, тошнота, рвота, диарея и болевой синдром преимущественно в правом подреберье [25]. Биопсия печени у больных с гепатитом при острой форме КЛ отражает признаки гранулематозного процесса, даже у пациентов с бессимптомным течением заболевания [14]. Нередко у больных с гепатитом обнаруживаются аутоантитела, в частности к гладкой мускулатуре, антикардиолипиновые, антифосфолипидные, антинуклеарные, что обусловливает необходимость более детального изучения их роли в развитии инфекционного процесса [48].

В наблюдаемом нами случае мы отметили появление у больного выраженного болевого абдоминального синдрома, генез которого остается неясным. С одной стороны, абдоминальный синдром носил столь интенсивный характер, что имитировал острую хирургическую патологию, а с другой, если предположить появление боли за счет увеличения печени и селезенки, их определяемые размеры не соответствовали интенсивности боли. Более того, уровни «печеночных» ферментов в сыворотке крови были увеличены менее чем в 2 раза, а уровень билирубина на протяжении всего заболевания оставался в пределах контрольных величин. Все это свидетельствует о невысокой степени вовлеченности печени в инфекционный процесс. В биохимическом анализе крови от 24.09 обращает внимание снижение уровней общего белка и альбумина, восстановление которых произошло спонтанно спустя 1 нед. Можно лишь догадываться о механизмах скоротечной и обратимой гипопротеинемии, которая, возможно, также могла иметь отношение к абдоминальному болевому синдрому.

Гораздо реже описанных синдромов в острую стадию КЛ могут выявляться миокардит (примерно 2% случаев), перикардит, менингит, энцефалит и др. [26, 49, 50].

Поскольку *C. burnetii* является облигатным внутриклеточным паразитом, классическая диагностика КЛ базируется на серологических методах, в частности наиболее широко используется РНИФ. В зависимости от того, к каким антигенам I или II фазы *C. burnetii* вырабатываются антитела, делается заключение относительно острой или хронической формы заболевания. Для острой формы характерно преимущественное повышение антител класса IgG к антигенам II фазы *C. burnetii*, которые остаются существенно выше, чем антитела класса IgG к антигенам I фазы. Антитела класса IgM имеют меньшее диагностическое значение как в острую, так и хроническую формы КЛ ввиду более низкой специфичности [50]. Следует помнить, что в случае успешного лечения или спонтанной реконвалесценции острой формы КЛ титры IgG и IgM к антигену I фазы могут продолжать расти и в более поздние сроки заболевания, но они, как правило, не будут превышать титры антител II фазы. К сожалению, серологические методы не позволяют диагностировать КЛ в ранние сроки, хотя это имеет исключительное значение для обоснования этиотропной терапии (ЭТ). Сероконверсия обычно регистрируется спустя 7—15 дней с момента появления первых клинических проявлений заболевания. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), как показывают исследования, при всех своих «безграничных возможностях» имеет ограничения. В частности, отрицательный результат может быть получен в случае, если появляются антитела к *C. burnetii* или назначается ЭТ [16]. Обычно рекомендуется пользоваться комплексной диагностикой (ПЦР и серологические исследования). В настоящее время разрабатываются не только новые методы, но и новые направления на основе современных технологий, которые существенно превосходят классические серологические тесты как по чувствительности, так и специфичности [51].

Важнейшим принципом лечения больных КЛ с клинически манифестными формами является ЭТ, которая для максимальной эффективности должна назначаться в первые 3 дня от начала заболевания. Отсрочка начала ЭТ до получения лабораторной верификации диагноза не обоснована и не целесообразна. Самой высокой терапевтической активностью против *C. burnetii* обладает доксициклин, который рекомендуется назначать взрослым и детям старше 8 лет [16]. Препарат назначают по 100 мг 2 раза в сутки в течение 14—21 дней. В случаях, когда тетрациклины противопоказаны, могут быть использованы другие антибактериальные препараты, в частности моксифлоксацин, кларитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин [14, 16, 52].

Таким образом, нами описан спорадический случай тяжелого течения КЛ у молодого человека без отягощенного преморбидного фона. Этот случай демонстрирует сложность проведения дифференциальной диагностики. Необходима б*о*льшая информированность врачей смежных специальностей в отношении особенностей течения, диагностики и лечения КЛ. Особую настороженность необходимо проявлять у больных с ВБП, среди которых удельный вес *C. burnetii* может быть большим [46]. Современная статистика заболеваемости КЛ по Российской Федерации позволяет предполагать, что данное заболевание остается существенно недооцененным и, вероятнее всего, протекает под масками других заболеваний. Качественное улучшение диагностики КЛ возможно только на основе разработки и выполнения комплексных исследовательских программ, включающих смежные специальности (инфекционисты, эпидемиологи, ветеринарный контроль).

ЛИТЕРАТУРА

1. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Australia*. 1937;2:281-299.
2. McDade JE. Historical aspects of Q fever. In: Marrie TJ (ed). Q fever. Volume I. *The Disease*. Boston: CRC Press; 1990.
3. Weisburg WG, Dobson ME, Samuel JE, Dasch GA, Mallavia LP, Baca O, Mandelco L, Sechrest JE, Weiss E, Woese CR. Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. *J Bacteriol*. 1989;171(8):4202-4206.
4. Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiéry R, Rodolakis A, Roest HJ, Stärk KD, Stegeman JA, Vellema P, van der Hoek W, More SJ. Q fever in humans and farm animals in four european countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill*. 2013;18(8): pii=20407.
5. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JH, Bakker J, Schneeberger P, Mollema L, Teunis P, van Pelt W, van Duynhoven Y. Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiol Infect*. 2012;140(1):27-35.
6. Тарасевич И.В. Современные представления о риккетсиозах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;2:119-129.
7. Тарасевич И.В., Демидова Т.Н., Пантюхина А.Н. Вспышка Q лихорадки и болезни кошачьей царапины в Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2012;6:120-121.
8. McQuiston JH, Childs JE. Q fever in humans and animals in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2002;2(3):179-191.
9. Q fever. OIE Terrestrial Manual, Chapter 2.1.12. World Organisation for Animal Health (2010). Version adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE, May 2010. Accessed on April 10, 2012:13.
10. Касаткина И.Л. Ку-лихорадка. М.: Медгиз; 1963.
11. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии РФ. Инфекционная и паразитарная заболеваемость. Доступно по: http://www.fcgie.ru/
12. Buhariwalla F, Cann B, Marrie TJ. A dog-related outbreak of Q fever. *Clin Infect Dis*. 1996;23(4):753-755.
13. Komiya T, Sadamasu K, Kang MI, Tsuboshima S, Fukushi H, Hirai K. Seroprevalence of Coxiella burnetii infections among cats in different living environments. *J Vet Med Sci*. 2003;65(9):1047-1048.
14. Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):518-553.
15. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Ку-лихорадка. В кн.: Риккетсиозы человека. Руководство для врачей. М., СПб.: ЭЛБИ; 2002.

16. Anderson A, Bijlmer H., Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, Limonard G, Marrie TJ, Massung RF, McQuiston JH., Nicholson WL, Paddock CD, Sexton DJ. Diagnosis and Management of Q Fever- United States, 2013: Recommendations from the CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR*. 2013;62(3):1-23.
17. Нафеев А.А., Безик В.В. Случай лихорадки Ку на неэндемичной территории. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;6:38-40.
18. Schimmer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, Wijkmans C, van Duynhoven Y, van der Hoek W. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(19):pii=19210.
19. Anderson AD, Kruszon-Moran D, Loftis AD, McQuillan G, Nicholson WL, Priestley RA. Seroprevalence of Q Fever in the United States, 2003—2004. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(4):691-694.
20. Евстигнеева А.С., Ульянова Т.Ю., Тарасевич И.В. Выживаемость Coxiella burnetii в почве. *Почвоведение*. 2007;5:622-626.
21. Jones RM, Nicas M, Hubbard A, Reingold A. The infectious dose of Coxiella burnetii (Q Fever). *Applied Biosafety*. 2006;11(1):32-41.
22. Herrin B, Mahapatra S, Blouin EF, Shaw EI. Growth of Coxiella burnetii in the Ixodes scapularis-derived IDE8 tick cell line. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(7):917-922.
23. Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN. Q Fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1387-1389.
24. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г. Ку-лихорадка. В кн.: Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров (ред.). *Инфекционные болезни. Национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа; 2008.
25. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet microbiol*. 2010;140(3-4):297-309.
26. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, Chicheportiche C, Nezri M, Poirier R. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med*. 1992;93(4):427-434.
27. Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect Dis*. 2002;2 (11):686-691.
28. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):232-237.
29. Leone M, Honstettre A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, Mege JL. Effect of sex on Coxiella burnetii infection: protective role of 17β-estradiol. *J Infect Dis*. 2004;189(2):339-345.
30. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):1823-1834.
31. Marrie TJ, Stein A, Janigan D, Raoult D. Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *J Infect Dis*. 1996;173(2):484-487.
32. Малеев В.В., Василькова В.В., Галимзянов Х.М., Баклаушева Е.Н., Юсупалиева Л.С. Особенности клинического течения коксиеллеза в Астраханской области. *Инфекционные болезни*. 2004;1:92-96.
33. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Воробьев ПЛ. Лейкемоидные реакции. В кн.: А.И. Воробьев (ред). *Руководство по гематологии*. М.: Ньюдиамед; 2003.
34. Малов В.А., Пак С.Г. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии. *Терапевтический архив*. 1992;11:7-11.
35. Грачев С.В., Пак С.Г., Малов В.А., Городнова Е.А. Современные аспекты патогенеза сепсиса. *Терапевтический архив*. 2003;11:84-89.
36. Городнова Е.А., Пак С.Г., Малов В.А., Грачев С.В., Белобородов В.Б. Клинико-патофизиологическое исследование протеина С у больных генерализованной формой менингококковой инфекции. *Вестник РАМН*. 2004;6:8-13.
37. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, Miyata M, Furusako S, Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):234-238.
38. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, Stingelin S, Gabay C. CD14 is an acute phase protein. *J Immunol*. 2004;172(7):4470-4479.
39. Amano K, Williams JC, Missler SR, Reinhold VN. Structure and biological relationships of Coxiella burnetii lipopolysaccharides. *J Bio Chem*. 1987;262(10):4740-4747.
40. Honstettre A, Ghigo E, Moynault A, Capo C, Toman R, Akira S, Takeuchi O, Lepidi H, Raoult D, Mege JL. Lipopolysaccharide from Coxiella burnetii is involved in bacterial phagocytosis, filamentous actin reorganization, and inflammatory responses through Toll-like receptor 4. *J Immunol*. 2004;172(6):3695-3703.
41. Capo C, Moynault A, Collette Y, Olive D, Brown EJ, Raoult D, Mege JL. Coxiella burnetii avoids macrophage phagocytosis by interfering with spatial distribution of complement receptor 3. *J Immunol*. 2003;170(8):4217-4225.
42. Hartzell JD, Peng SW, Wood-Morris RN, Sarmiento DM, Collen JF, Robben PM, Moran KA. Atypical Q fever in U.S. soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1247-1249.
43. Marrie TJ. Coxiella burnetii (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1995;21(Suppl. 3):S253-S264.
44. Cunha BA, Nausheen S, Busch L. Severe Q fever community-acquired pneumonia (CAP) mimicking Legionnaires' disease: Clinical significance of cold agglutinins, anti-smooth muscle antibodies and thrombocytosis. *Heart Lung*. 2009;38(4):354-362.
45. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis*. 1989;11(14):586-599.
46. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-79.
47. Smith DL, Ayres JG, Blair I, Burge PS, Carpenter MJ, Caul EO, Couplands B, Desselberger U, Evans M, Farrell ID, Hawker JI, Smith EG, Wood MJ. A large Q fever outbreak in the West Midlands: clinical aspects. *Respir Med*. 1993;87(7):509-516.
48. Levy P, Raoult D, Razongles JJ. Q fever and autoimmunity. *Eur J Epidemiol*. 1989;5(4):447-453.
49. Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32(10):1440-1447.
50. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, Stein A, Nesri M, Harle JR, Weiller PJ. Q fever 1985 to1998. Clinical and epidemiologic features of 1.383 infections. *Medicine* (*Baltimore*). 2000;79(2):109-123.
51. Kowalczewska M, Sekeyová Z, Raoult D. Proteomics paves the way for Q fever diagnostics. *Genome Med*. 2011;3:50.
52. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, Hak E, van der Sande MA, Morroy G, Schneeberger PM, Schimmer B, Notermans DW, van der Hoek W. Antibiotic therapy for acute Q fever in the Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiol Infect*. 2011;139(9):1332-1341.

Поступила 19.03.2015