

ЛИХОРАДКА КУ

Л. В. Крамарь, А. Б. Невинский, К. О. Каплунов

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

В Волгоградской области находятся природные очаги нескольких эндемичных заболеваний, в том числе лихорадки Западного Нила, Крымской геморрагической лихорадки, иксодового клещевого боррелиоза, туляремии, лептоспироза, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и лихорадки Ку. Энзоотичными по лихорадке Западного Нила, туляремии, геморрагической лихорадке с почечным синдромом и лихорадке Ку являются все 33 муниципальных района области и 6 городских округов.

В 2016 г. на территории области было зарегистрировано 2, а в 2017 г. – 7 случаев заболевания. Несмотря на то, что по данным Роспотребнадзора Волгоградской области в 2018 г. случаев лихорадки Ку не отмечалось, практические врачи должны быть осведомлены о возможности возникновения данного заболевания среди населения.

Этиология, эпидемиология лихорадки Ку

Возбудителем болезни являются бактерии вида *Coxiella burnetii* (риккетсия Бернета), которые относятся к классу гамма-протеобактерий, порядку *Legionellales*, семейству *Coxiellaceae*, роду *Coxiella* (микроорганизма II группы патогенности).

Коксииеллы – грамотрицательные, облигатные, внутриклеточные патогены, вызывающие заболевание у большого числа видов домашних и диких животных и птиц. В природных очагах резервуаром коксииелл являются иксодовые и аргасовые клещи, дикие мелкие млекопитающие, среди домашних животных основными носителями является мелкий и крупный рогатый скот. *C. burnetii* сохраняются в стуле, моче и тканях (особенно плаценте) животных, поэтому инфекция легко передается как через предметы, так и воздушно-капельным путем. Резервуар *C. burnetii* в природе поддерживается через цикл «животное – клещ», но членистоногие не задействованы в инфицировании человека.

Коксииеллы обладают высокой инвазивностью, могут проникать через слизистые оболоч-

ки и микротравмы кожных покровов. Группой риска являются люди, оказывающие ветеринарную помощь больным животным, занимающиеся убоем и разделкой туш. Возбудитель проявляет значительную выживаемость во внешней среде, особенно при низких температурах и во влажной среде.

Коксииеллы обладают высокой вирулентностью для человека: инфекционная доза в ряде случаев составляет менее 10 клеток.

Коксииеллез рассматривается как полиорганное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекается ряд органов и систем. Риккетсии поступают в организм человека через кожу или слизистые оболочки, при этом характерной особенностью лихорадки Ку является отсутствие каких-либо изменений в месте внедрения возбудителя. Затем они попадают в кровь (установлено, что риккетсии Бернета размножаются преимущественно в мононуклеарных фагоцитах) и далее в паренхиматозные органы. Здесь они размножаются и опять поступают в кровь, где частично погибают и выделяют токсин.

Фаза вторичной большой риккетсемии, или генерализации процесса, приводит к возникновению новых (дополнительных) очагов во внутренних органах. Разрушение клеток сопровождается выходом возбудителя в межклеточное пространство, где одна часть риккетсий гибнет, а другая попадает в новые клетки или в кровь. Поражение клеток, выход риккетсий в межклеточное пространство с поражением новых клеток, так же, как и при других риккетсиозах, процесс многократный.

Во внутренних органах формируются вторичные очаги инфекции, идет аллергическая перестройка организма. Процесс продолжается до формирования гуморальной антительной реакции достаточной напряженности или же, в случае его хронизации, коксииеллы продолжают сохраняться в клетках-мишенях. Если иммунитет формируется медленно, повторные фазы риккетсемии повторяются в течение длительного

времени. Формируется затяжное и хроническое течение болезни, которое приводит к аллергизации организма и развитию аутоиммунных процессов.

Хроническая форма кокциеллеза развивается с частотой от 5 до 10 % случаев. Чаще всего у пациентов с хронической формой развивается кокциеллезный эндокардит. У 40–45 % больных с иммунодефицитом и предшествующей сердечно-сосудистой патологией, в частности клапанов сердца или с их протезами, кокциеллезный эндокардит может проявиться, минуя острую форму болезни.

Клиническая классификация лихорадки Ку

По преобладанию клинического синдрома выделяют следующие формы лихорадки Ку:

- 1) типичная (фебрильная);
- 2) бронхопневмоническая;
- 3) тифоподобная;
- 4) бруцеллезоподобная;
- 5) нервная.

По длительности течения выделяют формы болезни:

- острая – длительность заболевания 2–4 недели;
- подострая или затяжная – длительность заболевания 1–3 месяца;
- хроническая – от нескольких месяцев до одного года и более;
- стертая.

Симптомы и синдромы лихорадки Ку

Инкубационный период длится от 2 до 60 суток, в среднем – 19–21 сутки. Клиническая картина у больных кокциеллезом характеризуется выраженным полиморфизмом.

Практически всегда (98 % случаев) лихорадка Ку начинается остро с головной боли, потрясающего озноба, общего недомогания. Уже в первые часы заболевания температура тела достигает высоких цифр (38–40 °С). Пациенты жалуются на мышечную боль, боль в суставах и в глазных яблоках. Отмечают головокружение, тошноту, реже рвоту, носовые кровотечения. Длительность лихорадочного периода может достигать 3 недель, составляя в среднем 15 дней.

При подостром начале заболевания болезнь развивается постепенно с ощущения дискомфорта, легкого недомогания; появляются потливость, слабость, головная боль, температура повышается до 37,5–38,5 °С.

В отсутствие специфического лечения лихорадка длится 8–14 суток, у трети пациентов – 3–7 суток. В течение нескольких дней постепенно присоединяются признаки поражения различных органов, в частности пневмония (8–32 % случаев). Пациенты жалуются на боль и чувство стеснения в груди, кашель, чаще сухой, иногда одышку. Объективно отмечается приглушение перкуторного звука, при аускультации – жесткое дыхание, сухие или влажные хрипы.

Рентгенологическая картина в легких не имеет каких-то особенностей, позволяющих установить ее кокциеллезное происхождение и отличить от поражения легких другой этиологии. Она носит характер нетипичной интерстициальной пневмонии: снижается прозрачность альвеол, усиливается прикорневой бронхиальный рисунок, появляются затемнения в виде отдельных очагов округлой формы с нерезкими контурами различной плотности. Встречаются случаи сухого и экссудативного плеврита.

Полное рентгенологическое разрешение процесса часто наступает лишь через 6 месяцев после начала болезни. Как правило, развитие пневмонии связано с возрастом больных, наличием у них иммунодефицитных состояний и сопутствующих заболеваний.

Часто в процессе заболевания появляется экзантема полиморфного характера: пятнисто-папулезная или розеолезно-папулезная.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются развитием брадикардии, гипотонии, а также приглушенных и даже глухих тонов сердца, что требует проведения обязательной дифференциальной диагностики с миокардитом кокциеллезной этиологии.

Поражение гепатобиллиарной системы проявляется гепатомегалией (100 % случаев). Кроме того, у больных возможно развитие специфического риккетсиозного гепатита.

Поражение нервной системы. У всех больных кокциеллезом имеют место симптомы поражения функций как центральной, так и периферической нервной системы различной степени выраженности. Одним из ведущих симптомов является головная боль. Другим важным признаком поражения центральной нервной системы у больных кокциеллезом служит бессонница или прерывистый (беспокойный) сон. Поражение

периферической нервной системы наблюдается в виде миалгий, артралгий. Признаки поражения вегетативной нервной системы встречаются практически постоянно: больные жалуются на общую слабость, ознобы, повышенную потливость.

Таким образом, для практикующих врачей клиническая диагностика коксиеллеза представляет значительные трудности, во-первых, в силу редкой встречаемости, во-вторых, из-за полиморфизма клинической симптоматики.

Заболевание следует заподозрить у пациента в следующих случаях:

1. Эпидемиологические предпосылки: пребывание в эндемических очагах, контакт со скотом, употребление сырого молока или сыра, приготовленного из непастеризованного молока.

2. Из клинических проявлений диагностическое значение имеют следующие признаки:

- острое начало, быстрое повышение температуры тела до высоких цифр;
- фебрильная лихорадка длительностью более 5 дней ремитирующего или постоянного типа;
- ретроорбитальные боли, гиперемия лица, инъекция сосудов склер;
- экзантема полиморфного характера;
- развитие преимущественно интерстициальной пневмонии;
- гепатомегалия с признаками гепатита с наличием или без желтухи.

Клинические признаки, уменьшающие вероятность диагноза коксиеллеза:

- кратковременное повышение температуры;
- выраженный катаральный синдром;
- лимфаденопатия;
- геморрагический синдром;
- поражение опорно-двигательного аппарата;
- боли в поясничной области, олигурия, гематурия;
- симптомы менингита или менингоэнцефалита.

Показания к проведению обследования на лихорадку Ку:

- больные с лихорадкой различного типа более 5 дней и симптомами интоксикации различной степени выраженности;

- больные с лихорадкой и поражением дыхательной системы в виде бронхитов и пневмоний;
- больные с лихорадкой и экзантемой полиморфного характера;
- больные с лихорадкой и поражением гепатобиллиарной системы (гепатомегалия, желтуха различной интенсивности);
- больные, поступающие из природного очага коксиеллеза.

NB! Критерий гарантированного исключения острой формы лихорадки Ку – отсутствие лихорадки

Диагностика лихорадки Ку

Большое значение для диагностики имеет правильно собранный эпидемиологический анамнез [работа в животноводстве, содержание и уход за крупным и мелким рогатым скотом, домашней птицей, употребление сырого молока, молочных (творог, сыр) и мясных продуктов, не прошедших достаточной термической обработки].

Лабораторная диагностика

В общем анализе крови специфические изменения отсутствуют. Чаще регистрируется нормальное или сниженное количество лейкоцитов, лимфоцитоз, умеренно повышение СОЭ.

Главную роль приобретают методы специальной диагностики. В России – это методы ИФА и ПЦР. В ИФА за минимальный диагностический уровень антител в сыворотке крови человека принят титр 1:400 IgM-антител и 1:200 IgG-антител. В методе ПЦР определяют ДНК *Coxiella burnetii* в крови больного [1].

С целью проведения **дифференциальной диагностики** могут потребоваться следующие дополнительные исследования:

- серологические исследования крови в РСК, ИФА – для проведения дифференциальной диагностики с сыпным тифом, вирусными гепатитами;
- иммуннограмма (с исследованием ЦИК) при тяжелом и затяжном течении лихорадки Ку;
- консультации специалистов: фтизиатра (при затяжной пневмонии), кардиолога (при наличии симптомов, указывающих на миокардит или эндокардит), ревматолога (при наличии боли в суставах, длительной лихорадке с повышением С ре-

активного белка, изменением ревматоидных проб).

Инструментальные методы исследования

- Рентгенография легких, ЭКГ;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- эхокардиография.

Лечение больных лихорадкой Ку

Лечение больных проводится в условиях стационара. Лица с подозрением на заболевание коксиеллезом госпитализируются в инфекционные стационары или в отдельные палаты профильных отделений стационаров по клиническим показаниям.

Случаем, подозрительным на заболевание коксиеллезом, считается:

- случай любых проявлений инфекционной болезни с наличием в анамнезе контакта с абортировавшим животным, употреблением некипяченого молока животных, невыдержанных (рассольных) сыров (в первую очередь козьего и других);
- случай любых проявлений инфекционной болезни в эпизоотологическом (или) эпидемическом очаге коксиеллеза;
- случай болезни с характерной клинической картиной (атипичная пневмония, бронхит, при хроническом течении – эндокардит и другие) у лиц, профессионально связанных с обслуживанием животных или переработкой сырья животного происхождения.

Этиотропная терапия коксиеллеза определяется формой и тяжестью болезни с учетом возраста больного.

Из клинического опыта оценки антикоксиеллезного действия различных химиопрепаратов *in vitro* и результатов эмпирического применения некоторых из них для лечения острой формы лихорадки Ку следует, что аминоклизины, β-лактамы, макролиды, пенициллин, ванкомицин и хлорамфеникол малоэффективны.

Наибольшую активность проявляет доксициклин отдельно или в сочетании с рифампицином либо фторхинолонами.

Доксициклин назначают дважды в день по 100 мг на прием в течение 14–21 дня. При его назначении лихорадка исчезает через 2–3 суток,

в случае пневмонии наступает быстрое выздоровление. Лечение наиболее эффективно при его начале в первые 3–7 суток со дня появления клинических симптомов [1].

По опыту ликвидации самой крупной из всех известных к настоящему времени вспышек лихорадки Ку в Нидерландах в 2007–2010 гг., когда заболело 4 026 человек, стало очевидным, что именно доксициклин является препаратом выбора для лечения острой формы коксиеллеза в качестве монопрепарата или в сочетании с фторхинолонами [2].

Лечение хронических форм лихорадки Ку, в частности эндокардитов, а также коксиеллезного поражения крупных сосудов и сосудистых протезов, и лихорадки Ку у беременных представляет более сложную проблему.

Жизненный цикл коксиелл проходит в фаголизосомах клеток-мишеней, имеющих низкое значение pH – от 4,5 до 4,8 [3]. Закисленная среда является неблагоприятной для терапевтического действия химиопрепаратов. Для создания оптимальных условий действия препаратов на коксиеллы была изучена комбинированная схема их применения при лечении хронических форм. Она сочетает прием доксициклина (дважды в день по 100 мг) и второго компонента: гидроксихлорохина сульфата (Плаквенил) дважды или трижды в день по 200 мг на прием. Гидрохлорохин изменяет pH фаголизосом до значения 5,8, оптимального для проникновения доксициклина в клетку и дальнейшего воздействия антибиотика на возбудителя. Терапия такой комбинацией по сравнению с курсом применения доксициклина с офлоксацином для лечения эндокардитов сократила курс лечения (в виде непрерывного приема препаратов) с 5 лет до 2,5 года.

При наблюдении за когортой из 1 569 пациентов с острой формой коксиеллеза с 1985 по 2000 г. было установлено, что значительным фактором риска, влияющим на возможность перехода острой формы в хроническую, является патология сердечных клапанов, особенно наличие протезов клапанов. Для людей с дефектами клапанов такой риск достигал 38,7 %. Лечение только доксициклином не защищало от развития хронической формы, тогда как прием доксициклина в сочетании с гидроксихлорохином

предупреждал хронизацию процесса у всех больных, получавших сочетанное лечение при последующем за ними наблюдении от 1 до 15 месяцев [6].

Летальность среди больных лихорадкой Ку, осложненной эндокардитом, достигает 60 %, у аналогичных больных с сочетанной терапией не превышает 5 %. Тем не менее поиски препарата для лечения коксиейеллезных эндокардитов все еще продолжаются.

Курс терапии хронических форм должен быть длительным, по крайней мере 12–18 месяцев, проводиться под контролем уровня титров антител. Пациентов считают излеченными при значениях антител-IgG к фазе I коксиейелл <1:800, IgM и IgA <1:50. По достижении таких результатов антибиотикотерапию можно прекратить.

Тактика лечения коксиейеллеза у беременных, предложенная французскими специалистами, определяется сроком беременности [5]. До родов назначают курс ко-тримоксазола (бисептол, бактрим, котримол, тримезол др.). Препарат, содержащий 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола, назначают ежедневно, перорально, дважды в день, по крайней мере, в течение 5 недель. Серологический контроль осуществляют ежемесячно. После родов, в случае сохранения серологического профиля хронической лихорадки Ку, назначают комбинацию доксициклина (200 мг ежедневно) и гидрохлорохина (по 200 мг на прием, трижды в день) в течение года. Дозу гидрохлорохина можно менять с учетом данных контроля его концентрации в плазме крови. Она должна быть в пределах 0,8–1,2 мг/л. Прием ко-тримоксазола до родов предупреждает выкидыши, внутриутробную гибель плода, дефекты в его развитии и переход коксиейеллеза в хроническую форму у матери [4].

У детей для лечения коксиейеллеза также рекомендован ко-тримоксазол в возрастной дозировке. У детей старше 12 лет с массой тела более 45 кг может использоваться доксициклин: средняя суточная доза 100–200 мг в день (делится на 2 приема – по 50–100 мг 2 раза в сутки в зависимости от возраста и веса больного).

Профилактика

Профилактика коксиейеллеза основана на комплексе специфических и неспецифических

мероприятий. Природная очаговость коксиейелл не позволяет искоренить возбудитель в его естественных биотопах. Однако можно снизить его циркуляцию во вторичных резервуарах в окружении человека.

Выявление и забой инфицированных животных существенно снижают риск заражения человека.

В очаге осуществляют текущую и заключительную дезинфекцию хлорсодержащими препаратами. Лицам из очага инфекции проводят экстренную антибиотикопрофилактику: доксициклин по 0,2 г один раз в сутки. Проводят комплекс ветеринарных, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий.

Вакцинопрофилактика лихорадки Ку

Различные варианты вакцины для профилактики коксиейеллеза разрабатывались в России, США, Чехословакии. Вследствие высокой реактогенности и недостаточной иммунологической эффективности эти вакцины не получили широкого практического применения. Вакцинация людей как средство предупреждения болезни в настоящее время рекомендована исключительно для контингентов, имеющих высокий риск инфицирования, т. е. ветеринаров, пастухов, забойщиков скота, занятых на первичной переработке пуха коз, шкур и шерсти сельскохозяйственных животных.

В Российской Федерации используется живая аттенуированная вакцина на основе штамма М-44 (**Вакцина КУ-лихорадки М-44 живая**). Специфическая профилактика Ку-лихорадки разрешена с возраста 14 лет.

Вакцина представляет собой лиофилизат для приготовления суспензии для накожного скарификационного нанесения. Однократное введение вакцины сопровождается развитием специфического иммунитета через 3–4 недели после прививки. Вакцину вводят однократно накожно методом скарификации в дозе 0,05 мл.

Ревакцинацию проводят дозой 0,05 мл не ранее чем через 1 год после первичной вакцинации лицам, в сыворотке которых отсутствуют специфические комплементсвязывающие антитела.

Место прививки (наружную поверхность средней трети плеча) обрабатывают 70%-м раствором спирта или эфиром (применение других

дезинфицирующих растворов не допускается). После их испарения глазной пипеткой или шприцем через иглу наносят 2 капли разведенной вакцины на расстоянии 30–40 мм. Стерильным скарификатором через каждую нанесенную на кожу каплю вакцины производят три крестообразные насечки длиной 8–10 мм на расстоянии 3–4 мм друг от друга таким образом, чтобы кровь проступала мелкими «росинками». Плоской стороной скарификатора втирают вакцину в насечки, после чего вакцина должна подсохнуть в течение 5–10 мин.

Последующую обработку места прививки не проводят.

Общая реакция на прививку развивается на 2–3 сутки у отдельных привитых и выражается

в однодневном недомогании, ознобе, головной боли и повышении температуры до 37,5 °С.

Местная реакция, характеризующаяся покраснением и узелковой припухлостью по ходу насечек, обычно развивается не менее, чем у 90 % привитых. Продолжительность местной реакции составляет 3–4 суток.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-инфекционистами с привлечением необходимых консультантов-специалистов и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукин, Е. П. Лихорадка Ку в XXI в.: материал для подготовки лекции [Текст] / Е. П. Лукин, О. А. Мищенко, С. В. Борисевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 62–77.
2. Acute Q fever related in-hospital mortality in the Netherlands [Text] / L. M. Kampschreur [et al.] // Neth. J. Med. – 2010. – Vol. 68, № 12. – P. 408–413.
3. Arricau-Bouvery, N. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? [Text] / N. Arricau-Bouvery, A. Rodolakis // Vet. Res. – 2005. – Vol. 36, № 3. – P. 327–349.
4. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy [Text] / X. Carcopino [et al.] // Clin. Infect. Dis., 2007. – Vol. 45, № 5. – P. 548–555.
5. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak [Text] / H. Tissot-Dupont [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 232–237.
6. Treatment and prophylactic strategy for *Coxiella burnetii* infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study [Elektronic resource] / C. Eldin [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 12. – P. 2810. – Access mode : <http://europepmc.org/articles/PMC4998359?sessionid=C LslxvZV4L96vAAJ5bro>.