

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

ЯРМУХАМЕДОВА Н.А.

КУ-ЛИХОРАДКА

МОНОГРАФИЯ

Самарканд 2025

УДК:

Составители:

Ярмухамедова Н.А. – заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Самаркандского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент

Рецензенты:

Мусабаев Э.И. – Директор НИИ Вирусологии РЦНПЦЭМИПЗ, д.м.н., профессор, академик

Дуйсенова А.К. – Заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней НАО «Казахский национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», д.м.н., профессор

Монография рассмотрена на заседание ЦУМС Самаркандского государственного медицинского университета

От « 28 » апреля 2025 года. Протокол № 4

Монография рассмотрена на утверждена на Ученом совете Самаркандского государственного медицинского университета

От « 30 » апреля 2025 года. Протокол № 9

Секретарь Ученого совета _____ У.У. Очиллов

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка Ку (Ку-риккетсиоз, коксиеллез) - природно-очаговое заболевание (вызываемый *Coxiella burnetii*), общее для животных и человека с потенциальной возможностью перехода в хроническую форму. Представляет важную медико-социальную проблему в связи с многообразием путей передачи инфекции (воздушно-пылевой, пищевой, контактный), профессиональным характером заражения лиц, занятых в животноводстве. Проявляется лихорадкой и другими общетоксическими симптомами, бронхитом, специфической атипичной пневмонией, поражением ЦНС и других систем организма. Разнообразие клинических проявлений и отсутствие патогномичных признаков заболевания вынуждают использовать для постановки достоверного диагноза комплекс приемов, включающих эпизоотологические, эпидемиологические данные, клинические проявления и обязательно результаты нескольких серологических исследований, направленных на обнаружение антител к коксиеллам Бернета.

История. Впервые Ку-лихорадка была зарегистрирована в 1933 г. в Австралии среди рабочих скотобоев.

Ввиду того, что ни этиология, ни эпидемиология этой болезни были неизвестны, Derrick (1937) назвал ее Ку-лихорадкой, по первой букве английского слова «query», что означает «неопределенный», «неясный». В том же 1937 г. Derrick выделил из крови больных возбудителя болезни, свойства которого изучил вирусолог Burnet (1937) и отнес его к риккетсиям. В 1939 г. Derrick дал ему видовое название - *Rickettsia burneti*.

В 1938 г. американские ученые Davis и Cox выделили из клещей *Dermacentor andersoni* и *Amblyomma americanum* риккетсии, которые хорошо проходили через бактериальные фильтры. Cox назвал их *Rickettsia diaporica*, то есть «проходимые».

Вначале ученые не подозревали, что эти микроорганизмы могут вызвать заболевание у человека. Но вскоре заболел один из сотрудников лаборатории и из его крови были выделены *R. diaporica*. Опытами на животных было доказано, что эти риккетсии являются возбудителями Ку-лихорадки и аналогичны риккетсиям Бернета.

До второй мировой войны случаи Ку-лихорадки регистрировались только в Австралии и изредка в США. Но во время войны в британских и американских войсках, сражавшихся на Балканах и в Италии, наблюдались большие эпидемические вспышки Ку-лихорадки.

В 1942-1943 гг. Ymhauser впервые описал Ку-лихорадку под названием «балканский грипп», который регистрировался в годы второй мировой войны среди немецких оккупационных войск в Греции, Болгарии, Румынии, Югославии и в Крыму.

Вскоре было установлено, что Ку-лихорадкой болеет мелкий и крупный рогатый скот, и зараженные животные выделяют риккетсии Бернета с молоком, мочой и калом, которые, по мнению некоторых ученых, являются основными источниками заражения людей.

В послевоенное время - это заболевание было выявлено во всех странах. В СНГ Ку-лихорадка впервые была обнаружена в Узбекистане.

В 1948-1949 гг. термезские врачи обратили внимание на лихорадочное заболевание, которое не было похоже ни на одну известную до сего времени болезнь, и назвали его среднеазиатской, или термезской, лихорадкой.

Через два года И. А. Шифрин (1951) из крови больных термезской лихорадкой выделил риккетсии Бернета, что было подтверждено исследованиями, проведенными профессором М. П. Чумаковым (1952) в Институте вирусологии АМН. Это дало основание считать, что так называемая термезская лихорадка является Ку-лихорадкой. До этого

возбудитель Ку-лихорадки в Узбекистане был выделен еще в мае 1950 г. Н. И. Ходукиным и В. А. Лысункиной, но достоверная его принадлежность к риккетсиям Бернета была установлена только в мае 1953 г. в Институте вирусологии.

Для выявления распространенности Ку-лихорадки в Узбекистане В. А. Лысункина (1956) исследовала сыворотки крови людей, профессионально связанных с сельскохозяйственными животными или с переработкой их сырья, и выявила высокую (25-33%) зараженность, причем некоторые из них отмечали, что за последнее время они перенесли «грипп» или «катар верхних дыхательных путей», другие указывали на малярию и бруцеллез. Все эти диагнозы, очевидно, были ошибочными, так как не были подтверждены лабораторно. А исследования крови на лихорадку Ку дали положительный результат.

При исследовании сывороток крови крупного рогатого скота, овец, коз, лошадей, собак и кур В. А. Лысункина установила зараженность коров в 25% случаев, овец и коз - в 23%, лошадей - в 20%, собак - в 40% и кур - в 3,6% случаев.

Можно предположить, что заболевания Ку-лихорадкой встречались с давних пор в некоторых районах Средней Азии, а также в других местностях нашей страны, но не диагностировались, так как врачи не знали возбудителей болезни.

В настоящее время Ку-лихорадка в нашей стране встречается повсеместно.

Этиология. Возбудитель Ку-лихорадки относится к роду *Coxiella* семейства *Rickettsiaceae*. В зарубежной литературе он чаще называется *Coxiella burnetii*, а в нашей стране - *Rickettsia burnetii*.

За последние годы в номенклатуре риккетсий произошли нижеследующие изменения: самостоятельными стали роды *Coxiella* (возбудитель Ку-лихорадки, лихорадки неясного генеза) и *Bartonella quintana* (возбудитель траншейной лихорадки), род *Orientia* (возбудитель лихорадки цуцугамуши) (Красиков А. П. 2013).

Лихорадка Ку, вызываемая *Coxiella burnetii*, из семейства *Rickettsiaceae*, род *Coxiella* (в настоящее время относится к гамма-протеобактериям), тесно связана с клещами 6 видов: *Argas persicus*, *Voophilus calcaratus*, *Haemaphysalis sulcata*, *Hyalomma anatolicum*, *Hyalomma detritum* и *Rhipicephalus turanicus* (Shaw E.I., Voth D. 2019; Малов В. А. и др. 2017).

Риккетсии Бернета представляют собой неподвижные кокковидные или палочковидные образования величиной от 0,25x0,5 до 0,25x1,5 мкм. По своим биологическим свойствам занимают промежуточное положение между вирусами и бактериями. Способность проходить через бактериальные фильтры и размножаться внутри клеток на тканевых культурах роднит их с вирусами. А морфологическое строение, химический состав (содержат обе нуклеиновые кислоты) и биохимическая активность сближают их с бактериями.

В лабораторных условиях риккетсии Бернета хорошо растут и размножаются в различных тканевых культурах, но лучше всего - в желточных мешках куриных эмбрионов, вызывая их гибель на 5-8-й день заражения. При определенных условиях можно добиться колоссального накопления риккетсий Бернета в куриных эмбрионах, когда 1 грамма материала из таких эмбрионов будет достаточно для заражения 1 млрд населения (Tigertt, Venenson, 1956).

Размножаются риккетсии внутриклеточно путем прямого деления. Располагаются они в протоплазме клеток, где при обильном накоплении образуют колонии, состоящие из палочковидных и кокковидных форм и окруженных вакуолей. При этом пораженные клетки увеличиваются до огромных размеров и ядра в них смещаются к периферии. В. А.

Лысункина и А. А. Абидов (1975) видели риккетсии Бернета и внутри ядра. Помимо этого, риккетсии Бернета могут располагаться и вне клеток. Но внутриплазматические вакуоли с плотными колониями риккетсий являются характерным признаком Ку-риккетсиоза (Федорова Н. И., 1964). Электронно-микроскопически установлено, что риккетсии Бернета состоят из наружной мембраны, цитоплазм с гранулами и высоко-компактного тела, расположенного в центре цитоплазмы (Федорова Н. И., 1968; Libermeister, Zenender, 1960). Классической моделью для экспериментов является морская свинка, которая очень чувствительна к Ку-риккетсиозу (Лысункина В. А., Абидов А. А., 1975). Но Ку-риккетсиоз можно воспроизвести и на других животных (белые мыши, крысы, обезьяны и др.).

В мазках-отпечатках из органов риккетсии Бернета окрашиваются по методу Романовского - Гимзы в голубоватый цвет на фиолетовом фоне тканей, по Здродовскому - Маккиавело - в рубиново-красный, по Морозову - в темно-коричневый или черный. По Граму не окрашиваются.

Антигенное строение риккетсий Бернета пока еще изучено недостаточно. К настоящему времени выделены корпускулярные антигены, которые с успехом применяются для серологической диагностики (реакции агглютинации, связывания комплемента и др.). При гибели риккетсий освобождается токсин, но он пока не получен.

Характерной особенностью риккетсий Бернета является их высокая устойчивость к воздействию различных физических и химических агентов.

В высушенном состоянии при комнатной температуре на бумаге они выживают в течение 10 сут, на других поверхностях - 15- 17 сут (Федорова Н. И., 1964), на хлопчатобумажных тканях - 35_40 дней (Кулагин С. М. и др., 1958), на шерсти при температуре 4° - 16 мес, а при 20° - 9 мес (Игнатович В. Ф., 1959). В сухих фекалиях клещей риккетсии Бернета выживают 586 дней, в высохших моче и крови больных животных - от нескольких недель до 6 мес (Davis, 1940; Philip, 1948). При высушивании на песке и глине при температуре 15° - 2 мес (Кулагин С. М., 1956). В лаборатории в высушенном виде под вакуумом при хранении при 4° риккетсии сохраняются 13,5 года (срок наблюдения) (Гусева И. Б. и Лысункина В. А., 1970). Все эти данные объясняют воздушнопылевое распространение Ку-лихорадки. Ультрафиолетовые лучи не убивают риккетсии в течение 5 ч.

Риккетсии Бернета хорошо сохраняются в воде и пищевых продуктах. Так, в стерильной воде при комнатной температуре они выживают 160 дней, в стерильном молоке - 273 дня. В кефире, сыворотке, твороге, мясе - до 30 дней, в соленом мясе - до 90 дней (Кулагин С. М., Зубкова Р. И. 1956). В нормальном желудочном соке или при повышенной кислотности риккетсии Бернета выживают 2 ч (Göunchi, Visco, 1953).

Хорошо переносят они и высокие температуры. Нагревание до 90° выдерживают более часа, но при 100° погибают за 1 мин (Зубкова Р. И., 1957). Низкие температуры (-20°, -70°) риккетсии переносят хорошо в течение 5 мес и более (Лашкевич В. А., 1955; Rivers, 1952).

Губительными для риккетсий Бернета являются дезинфицирующие вещества в высоких концентрациях: 3-5% раствор фенола, 3% раствор хлорамина, 2% раствор формальдегида, 5% раствор перекиси водорода и 10% раствор едкого натрия убивают их в течение 5 мин (Соколова Н. Ф., Федорова Н. И., 1958).

Хорошим консервантом для риккетсий Бернета является смесь 50% глицерина и физиологического раствора поваренной соли в соотношении 1:1 (Блинов П. Н., 1958).

Эпидемиология. Ку-лихорадка - это зооноз с природной очаговостью. В природе очаги Ку-риккетсиоза формируются дикими животными, птицами и паразитирующими на них клещами, естественная зараженность риккетсиями Бернета установлена более чем у 60 видов диких животных, у 47 видов птиц, у 60 видов клещей (иксодовых, гамазовых, аргасовых и краснотелковых) (Федорова Н. И., 1968). Причем клещи из поколения в поколение передают инфекцию трансвариально и трансфазно, поэтому на всех фазах своего развития они заразны. Такая широкая полиадаптивность риккетсий Бернета способствует вовлечению в эпидемический процесс домашних животных, птиц, а затем и человека.

Источником инфекции для человека являются, главным образом, сельскохозяйственные и домашние животные, птицы. Чаще человек заражается от молочного скота (коровы, овцы и козы), инфекционный процесс у которых нередко имеет хроническое течение и продолжается более двух лет. Заболевание у скота протекает нетяжело, но продуктивность больных животных снижается и нередки инфекционные аборты. Больные животные выделяют во внешнюю среду риккетсии Бернета с молоком на протяжении всего периода лактации, со слюной из носоглотки, мочой, испражнениями к особенно обильно с плацентой и околоплодными водами в период окота и отела. Один грамм плаценты, по данным М. П. Чумакова (1954), Luoto Huebner (1950), содержит 10^8 , а иногда и 10^{10} инфекционных доз для морской свинки. Такое накопление возбудителя связано со специфическим воспалением плаценты и родовых путей (Зотов А. П., 1959). Пораженность молочного скота в СНГ колеблется в пределах 10-25%, причем она выше в юго-восточных районах страны, где развито животноводство.

Источником инфекции для человека могут служить и лошади, верблюды, мулы, свиньи, собаки, грызуны и даже летучие мыши. Птицы (куры, гуси, утки, индюшки, голуби, воробьи, ласточки и др.) также могут стать источником заражения. И, наконец, заражение может произойти и от человека, в случаях Ку-лихорадки, протекающей с поражением легких (Siegert et al., 1950; Deutsch, Peterson, 1950). Кроме того, могут заражаться патологоанатомы при вскрытии трупов людей, погибших от Ку-лихорадки (Mc Callum et al., 1949), а также акушеры и гинекологи от больных женщин во время родов (Борисов В. Д., 1960). Но такие случаи наблюдаются очень редко, ибо человек для риккетсий Бернета, также, как и для других зоонозных инфекций, является «биологическим тупиком» и не имеет значения в сохранении инфекции в природе (Федорова Н. И., 1968).

Механизм передачи инфекции. Риккетсии Бернета обладают очень высокой заразительностью. Они проникают в организм через слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительного тракта, через конъюнктиву, через поврежденную и даже неповрежденную кожу, что и обуславливает многообразие способов заражения.

Аспирационный путь. Воздушно-пылевой путь заражения является наиболее типичным и реализуется благодаря длительной выживаемости риккетсий Бернета в высохших испражнениях и моче больных животных (от нескольких недель до нескольких месяцев).

Риккетсии вместе с пылью поднимаются в воздух и попадают в дыхательные пути человека. Наличие их в воздухе помещений, где содержатся животные (молочные и животноводческие фермы, конюшни, хлевы и т. д.), доказано многими исследованиями (Бектемиров Т. А., 1956; Стерхова А. Н., 1962; Lennette, Welsch, 1951; Marmion, Stoker, 1958).

Воздушно-пылевым путем заражаются люди, работающие на животноводческих фермах, мясобойнях, предприятиях, перерабатывающих кожу и шерсть, а также живущие вблизи их и у, дорог, по которым прогоняется скот.

Особенно часто этот путь инфицирования имеет место в республиках Средней Азии, где жаркий климат и развитое скотоводство способствуют загрязнению атмосферы пылью, содержащей риккетсии Бернета. Благодаря перевозке инфицированного сырья (хлопок, шерсть, солома и др.) воздушно-пылевые вспышки Ку-лихорадки могут возникать и в местностях, далеких от эндемичных очагов. Так, на прядильно-ниточном комбинате в Ленинграде наблюдалась вспышка Ку-лихорадки, причиной которой явился инфицированный (мочой и испражнениями животных) хлопок, доставленный из эндемичных районов республик Средней Азии. Такие же вспышки были на текстильных предприятиях г. Иванова, в Московской области и др. (Лашкевич В. А., 1952; Будкевич В. Б., 1956), на предприятиях, перерабатывающих шерсть (Лысункина В. А., Абидов А. А., 1975), среди солдат, спавших на соломе (Шифрин И. А., 1954).

Инфицированная солома может быть причиной вспышек в магазинах, на заводах, фабриках и других предприятиях, где ее используют в качестве упаковочного материала.

Воздушно-пылевым путем можно заразиться Ку-лихорадкой и при обмолоте инфицированного зерна.

Воздушно-капельный путь заражения может иметь место на мясокомбинатах, бойнях, животноводческих фермах во время окота и отела, когда риккетсии Бернета вместе с мельчайшими капельками крови, слизи, околоплодных жидкостей попадают в воздух и вдыхаются людьми. И, наконец, этим путем можно заразиться от человека с Ку-риккетсиозной пневмонией.

Алиментарный путь заражения возможен при употреблении инфицированных пищевых продуктов и воды. Способствует этому выживаемость риккетсий Бернета в желудочном соке более двух часов и устойчивость их к высоким температурам. Так, пастеризация молока не убивает возбудителя болезни. Нужно отметить, что сырое молоко и молочные продукты (кефир, творог, брынза и др.) являются наиболее частой причиной алиментарного заражения, но инфекционный процесс при этом часто не имеет клинических проявлений или протекает легко и кратковременно и правильно не диагностируется. Так, В. А. Лысункина (1962), обследуя работников молочных заводов в Узбекистане, с помощью реакции связывания комплемента установила положительные результаты в 25% случаев, причем в анамнезе перенесенной Ку-лихорадки эти люди не отмечали. Некоторые из них недалеко в прошлом болели «катаром верхних дыхательных путей», «гриппом», но в легкой форме и зачастую даже не обращались к врачу.

Вода, овощи и другие продукты, инфицированные выделениями (испражнения, моча) больных животных, также могут стать причиной алиментарного заражения.

Мясо редко бывает причиной заражения, так как обычно оно подвергается длительной термической обработке, а риккетсии Бернета при кипячении погибают в течение 1 мин.

Контактный путь заражения осуществляется при соприкосновении с инфицированным материалом. Учитывая способность риккетсий Бернета проникать через поврежденную и даже неповрежденную кожу, этим путем заражаются люди при забое больных животных, разделке туши, при уходе за животными, особенно в период окота и отела, когда с плацентой и околоплодными жидкостями выделяется колоссальное количество риккетсий Бернета, которые попадают в мелкие повреждения и царапины кожи

рук ухаживающего персонала. При этом инфекцию загрязненными руками можно занести и на слизистую оболочку конъюнктивы. Заражение может произойти и воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями, ибо вокруг больных животных все инфицировано - и воздух помещений, и солома, и все предметы, находящиеся рядом. О повышенной заразительности скота в период окота и отела свидетельствует и резкое повышение заболеваемости Ку-лихорадкой профессиональных групп населения в это время (Романова В. П. и др., 1957; Stoenner et al., 1959).

Трансмиссивный путь заражения через укусы клещей встречается редко. Никто из наблюдаемых нами больных не находил на себе клещей. То же самое отмечают и другие исследователи. Очевидно, клещи имеют значение в сохранении и распространении Ку-риккетсиоза среди животных и птиц в природных очагах и в передаче инфекции домашним животным.

В редких случаях Ку-лихорадка может переноситься клопами и вшами (Лысункина В. А., 1964).

Восприимчивость к Ку-лихорадке высокая. Болеют представители всех возрастных групп населения. При этом чаще поражаются профессиональные группы населения, связанные по характеру своей работы с сельскохозяйственными животными (зоотехники, ветеринары, скотники, чабаны, доярки, пастухи, конюхи и др.), на селе и работники мясокомбинатов, скотобаз, молочных заводов, кожевенных и каракулевых заводов в городах. Положительные реакции у рабочих этих предприятий В. А. Лысункина выявила в 11,7-50% случаев, в то время как на других предприятиях - в 9%.

Часто инфицируются дети, в основном алиментарным путем (молоко), но заболевание у них протекает легко или бессимптомно, оставляя прочный иммунитет (Федорова Н. И., 1968).

Лица, прибывшие в эндемичные районы, переболевают Ку-лихорадкой в первые 3-5 лет проживания в них.

О высокой восприимчивости к Ку-риккетсиозу говорят и частые заболевания сотрудников лабораторий, занимающихся изучением риккетсий Бернета. По этому поводу Derrick (1953) сказал: «Это инфекция дает отпор каждому, кто приступает к ее изучению». Болеют одинаково часто лица мужского и женского пола.

Сезонность Ку-лихорадки хорошо выражена в сельской местности, где подъем заболеваемости наблюдается в весенне-летний период, что связано с окотом, отелом скота, выгоном его на пастбища, массовой стрижкой и т. д.

В городах подъем заболеваемости может наблюдаться в любое время года в зависимости от поступления инфицированного сырья (шерсть, кожа, мех, хлопок и др.), но чаще осенью, когда происходит массовый забой скота на мясокомбинатах. Заболевания наблюдаются как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев. Мы наблюдали в основном спорадические заболевания. Течение болезни в основном доброкачественное с формированием прочного и длительного иммунитета.

Встречается очень много стертых и бессимптомных форм болезни, которые выявляются в очагах только серологически, но бывают и тяжелые формы со смертельным исходом. Летальность при Ку-лихорадке колеблется от 0-0,25 до 1%.

Патогенез Ку-лихорадки изучается преимущественно в экспериментах на животных и отдельные вопросы при заражении людей-добровольцев (Федорова Н. И., 1964; Лысункина В. А., 1964; Лобан К. М., 1974; Tigertt et al., 1961, и др.).

В результате всех этих исследований была выяснена характерная черта Ку-риккетсиоза, а именно, риккетсии Бернета паразитируют в клетках соединительной ткани и ретикулоэндотелиальной системы типа гистиоцитов, макрофагов и адвентициальных клеток и поражают их вплоть до полного разрушения. При этом эндотелий сосудов не повреждается, что отличает Ку-лихорадку от других риккетсиозов, в частности, от сыпного тифа. Эпителий, нервная и мышечная ткань риккетсиями Бернета также не повреждаются, но они страдают вторично, вследствие гемодинамических расстройств.

Развитие болезненного процесса при Ку-лихорадке зависит от иммунореактивных свойств организма, способа заражения и дозы возбудителя. Из всех этих компонентов ведущее значение имеет состояние макроорганизма, ибо человек с полноценной системой защиты или вообще не заболевает, или переносит инфекцию в бессимптомной форме, что подтверждено практическими наблюдениями В. А. Лысункиной (1964), Н. И. Федоровой (1964) и других авторов, которые в профессиональных хозяйствах выявили 30- 40% лиц, положительно реагирующих на Ку-лихорадку, но никогда не болевших ею.

Способ заражения и доза возбудителя также имеют немаловажное значение. Установлено, что аспирационный способ заражения, даже при минимальной дозе риккетсий Бернета, приводил к развитию клинически выраженного процесса (Tigertt et al., 1961), в то время как алиментарное, внутрикожное и подкожное заражение душевнобольных людей с целью пиротерапии или вообще не вызывало инфекционного процесса или давало бессимптомную инфекцию, выявляемую с помощью серологических реакций.

В опытах на животных было показано, что для перорального заражения необходима доза в 100 000 раз большая, чем для парентерального (Федорова Н. И., 1964).

Но ведущее значение имеет аспирационный способ заражения. Объяснить, очевидно, это можно обилием сосудов в органах дыхания, благодаря чему возбудитель имеет возможность быстро проникнуть в кровь.

Схему патогенеза Ку-лихорадки с помощью работы К.М. Лобана можно представить следующим образом.

1. Фаза заражения - внедрение риккетсий Бернета аспирационным (чаще), алиментарным или контаминационным (через кожу) путем без патологических изменений на месте внедрения.

2. Фаза первичной, или малой, риккетсиэмии и, когда риккетсии, минуя регионарные лимфатические узлы, лимфогенно заносятся в кровь, где обнаруживаются уже через 4 ч после заражения. Из крови возбудитель внедряется в клетки соединительной и ретикулоэндотелиальной системы, преимущественно в гистиоциты, макрофаги и адвентициальные клетки сосудов паренхиматозных органов, что обеспечивает «завязывание инфекций» (Хавкина Т. Н., Амосенкова Н. И., 1966). В клетках риккетсии размножаются, нарушая их метаболизм. Наблюдается гиперплазия клеток, при этом они увеличиваются в несколько раз, в протоплазме появляются вакуоли, содержащие колонии риккетсий Бернета. Большие вакуолизированные клетки являются типичным признаком Ку-лихорадки. Характерно, что лизис риккетсий в этих клетках частичный и незначительный. Пораженные клетки разрушаются и риккетсии выходят в межклеточное пространство, внедряясь вновь в соседние гистиоциты, макрофаги и перициты. Формируется очаговый процесс. Поражение адвентиция Сосудов обуславливает развитие периваскулита, в результате чего повышается проницаемость мелких сосудов, из которых вместе с плазмой в очаг воспаления выходят и нейтрофилы, которым принадлежит

защитная функция, ибо они не только фагоцитируют риккетсии, но и переваривают их. Отсюда понятно, что в зависимости от функциональной способности нейтрофилов тип развития инфекционного процесса в дальнейшем будет различным (латентным или манифестным).

В. период малой вирусемии происходит антигенное раздражение иммунной системы, вследствие чего начинают вырабатываться специфические антитела.

Первые две фазы патогенеза соответствуют в клинике инкубационному периоду.

3. Фаза вторичной, или большой, риккетсиемии развивается при недостаточной переваривающей функции нейтрофилов. Тогда риккетсии накапливаются в тканях и поступают в кровь. Дело в том, что разрушение пораженных клеток с освобождением возбудителя - это повторяющийся процесс с развитием интерстициального воспаления с преобладанием экссудативного компонента и нарушением гемодинамики во многих органах и тканях (легкие, печень, селезенка, лимфатические узлы, нервная ткань и др.). Риккетсии в крови под влиянием защитных свойств крови и специфических антител погибают, освобождая токсин, который обуславливает в клинике симптомы общей интоксикации, а преимущественное поражение тех или иных органов или систем накладывает отпечаток на симптоматику болезни.

Если к этой фазе специфический иммунитет вырабатывается достаточной напряженности, то инфекционный процесс протекает остро, с быстрым выздоровлением. В противном случае развивается следующая фаза.

4. Фаза повторяющихся риккетсиемий и аллергизации организма. Из крови риккетсии внедряются в новые участки ретикулоэндотелиальной системы с формированием очагов интерстициального воспаления. Усиливающееся нарушение гемодинамики ведет к развитию дистрофии и некрозов в паренхиматозных органах, что нарушает их функции и ослабляет организм. В таких условиях появляются аллергические и аутоиммунные процессы, которые могут привести к затяжному или хроническому течению инфекции.

Инфекционный процесс в организме может ликвидироваться при стимуляции иммунной системы и выработке специфического иммунитета высокой напряженности, как гуморального (агглютинины, опсоны, комплементсвязывающие антитела и др.), так и клеточного (фагоцитоз).

Патологическая анатомия изучена, главным образом, у экспериментальных животных и характеризуется генерализованным поражением соединительной и ретикулоэндотелиальной ткани. При этом страдают клетки типа гистиоцитов, макрофагов и адвентиция. Эндотелий, как правило, не поражается, что отличает Ку-лихорадку от других риккетсиозов. Во всех органах и тканях (легкие, печень, селезенка, нервная система, эндокринные железы, регионарные лимфатические узлы и др.) выражен периваскулит и негнойное, диффузно распространяющееся интерстициальное воспаление с преобладанием экссудативного компонента.

Типичным для Ку-риккетсиоза является наличие больших вакуолизированных клеток ретикулоэндотелиальной системы. Вакуоли расположены в цитоплазме клеток и содержат микроколонии риккетсий Бернета.

Из неспецифических морфологических изменений следует отметить дистрофию, иногда и некроз паренхиматозных клеток различных органов (Лобан К. М. 1974; Лысункина В. А., Абидов А. А., 1975).

В редких случаях смерти людей от Ку-лихорадки на вскрытии обнаруживают очаги воспаления в легких (в прикорневой зоне, нижней доле правого легкого, иногда в верхних долях обоих легких), некрозы в печени и селезенке, эндокардит с изменением аортальных клапанов, периваскулит и мелкие кровоизлияния в мозге и гранулемы из эпителиоидных клеток в лимфатических узлах.

Причем в каждом случае отмечалось преимущественное поражение определенных органов (Очкур П. П., 1966; Лобан К. М., 1974).

Клиника. Инкубационный период колеблется от 9 до 32 дней, по у части больных он может быть сокращен до 3 или удлинен до 38 дней. Связано это с состоянием макроорганизма, способом заражения и дозой возбудителя.

Классификация:

По преобладанию клинического синдрома выделяют следующие формы :

- типичная (фебрильная);
- бронхопневмоническая;
- тифоподобная;
- бруцеллезоподобная;
- нервная.
-

По степени тяжести:

- легкая форма
- среднетяжелая форма
- тяжелая форма

По длительности течения заболевания:

- Острая – длительность заболевания 2-4 недели
- Подострая или затяжная – длительность заболевания 1-3 месяца
- Хроническая – от нескольких месяцев до одного года и более
- Стертая

Заболевание чаще начинается остро, внезапно, с резким повышением температуры с ощущением холода, иногда с ознобом. Реже болезнь начинается постепенно с недомогания, познабливания и небольшого повышения температуры по вечерам. Все эти симптомы нарастают в течение 2-3 дней. Больные жалуются на сильные головные боли, особенно в области лба, общее недомогание, боли в пояснице и конечностях, разбитость, потерю аппетита. В половине случаев отмечается болезненность глазных яблок при движении. У части больных наблюдается умеренное покраснение горла, кровенаполнение сосудов склер и слизистой оболочки век. Некоторые больные жалуются на кашель, боли в груди, правой подлопаточной области, боках, межреберных пространствах, мышцах спины. У части больных отмечается жажда, сухость во рту, изжога, кислая отрыжка, запоры. В единичных случаях бывают носовые кровотечения. Нередко отмечается повышенная потливость.

Лихорадка. Практически всегда (98,5% случаев) лихорадка Ку начинается остро с головной боли, потрясающего озноба, общего недомогания, и уже в первые часы заболевания температура тела достигала высоких цифр (380 – 400 С). Различают наиболее распространенные типы температурных кривых: постоянная, ремитирующая (чаще), неправильная, волнообразная, интермиттирующая.

Длительность лихорадочного периода колеблется от 2-3 до 25 дней и более, в среднем составляя 8-16 дней. Иногда больные температурят в течение нескольких месяцев, особенно при так называемой субфебрильной форме заболевания. Обычно температура внезапно повышается до 39-40°, держится на этом уровне несколько дней и затем постепенно, лестницеобразно в течение нескольких дней снижается до нормы. Иногда температура снижается критически. Характер температурной кривой бывает самым разнообразным. Мы чаще (33%) наблюдали постоянную лихорадку в пределах 38-40° с одним-двумя температурными врезами, ремиттирующую (25%), волнообразную (27%), субфебрильную (10%), у 20% больных температура была гектической, возвратной или смешанной. Тяжелое течение болезни сопровождалось постоянной или волнообразной лихорадкой, легкое - субфебрильной или ремиттирующей.

При затяжном течении наблюдается волнообразная или субфебрильная лихорадка. На фоне ее и симптомов общей интоксикации развиваются поражения различных органов и систем, которые характеризуются большим полиморфизмом клинических проявлений.

Экзантема. При коксиеллезе трансмиссивный механизм передачи не относится к числу ведущих. Однако в природных очагах риккетсиозов при проведении диагностического поиска выявление первичного аффекта имеет большое значение. Экзантема у наблюдаемых больных чаще полиморфного характера: пятнисто-папулезная и розеолезно-папулезная. Поражение лимфатических узлов не характерно для Ку-лихорадки, увеличение их можно наблюдать лишь по месту локализации первичного аффекта.

При осмотре больных отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек, но у части больных может быть гиперемия лица, инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктивы. На коже у 25-27% больных в период с 6-го до 17-й день болезни мы наблюдали сыпь различного характера (чаще розеолоподобную или макулопапулезную, реже петехиальную, уртикарную, эритематозную и герпетическую).

Уртикарная и эритематозная сыпь была обильной, распространялась на все туловище и конечности. Розеолоподобные и макулопапулезные высыпания были редкими с преимущественной локализацией на коже живота, реже переходя на область груди, спины и конечностей. Подчас сыпь напоминала брюшнотифозную розеолу, поэтому нередко ошибочно диагностировался брюшной тиф, который при наличии других сходных признаков исключался только лабораторно. Сыпь исчезает в течение 5-7 дней с момента появления, но может быть подсыпание свежих элементов.

Периферические лимфатические узлы, как правило, не увеличены, хотя И. Н. Щетинина (1955) наблюдала их умеренное увеличение у 50% больных. Частота пульса соответствует температуре или отстаёт.

Со стороны сердца, кроме незначительной приглушенности тонов, изменений мы не наблюдали, хотя Я. С. Пупкевич-Диамант (1957), Ludwig (1956) указывали на появление в редких случаях эндомиокардита и перикардита. Кровяное давление остается нормальным или незначительно снижается.

В легких при Ку-лихорадке могут быть характерные изменения, которые проявляются кашлем, колющими болями за грудиной; иногда выделяется слизистая мокрота с прожилками крови. Эти изменения невозможно определить при выслушивании и простукивании грудной клетки, поэтому обычно их выявляют только при рентгенографии. С ее помощью обнаруживаются очаги воспаления в легких, причем количество их не влияет ни на длительность лихорадки, ни на тяжесть заболевания. Очаги могут быстро исчезнуть, но в ряде случаев сохраняются в течение трех недель после снижения температуры.

Рентгенологические изменения в легких при Ку-лихорадке подробно описаны С. А. Рейнбергом, Т. В. Розенталем и Р. Э. Каплуновой-Сергеевой (1956). По их данным, рентгеноскопическая картина изменений при Ку-лихорадке различна в разных фазах заболевания. Характерной является ограниченная, обычно округлая, тень экссудативно-пневмонического типа разной протяженности. Нередко патологическая тень имеет коническую сегментарную форму. Пневмонический фокус отличается нечеткими, смазанными контурами. Затемнение чаще всего нежное, облаковидное, никогда оно не бывает очень интенсивным. Центральный участок затемнения более плотен, перифокальная зона рентгенологически более прозрачна. У подавляющего большинства больных пневмоническое затемнение одиночно, лишь изредка обнаруживаются множественные фокусы рассеянного бронхопневмонического характера. Правое легкое поражается чаще левого. Чаще всего бывает поражена нижняя доля, затем следует верхняя, реже наблюдается изолированное поражение средней доли. Инфильтрации целой доли, то есть лобарную пневмонию, авторы ни разу не наблюдали.

При Ку-лихорадке в патологический процесс вовлекается также и плевра. Плеврит обычно бывает фибринозного, пластического характера, но может сопровождаться и небольшим выпотом, особенно при поражении нижних отделов легких.

Особый интерес представляют рентгенологические наблюдения за динамикой пневмонического процесса. Период рассасывания пневмонии длится 2-6 нед, а иногда и значительно дольше. При рентгенологическом исследовании обнаруживаются остаточные изменения в легких в течение 80-106 дней после выписки больных. Рассасывание происходит постепенно, от периферии к центру. На месте очага и в легочном поле между очагом и корнем легкого развиваются линейные тяжистые тени, характерные для интерстициального воспалительного процесса на путях лимфатического дренажа. В верхних отделах легких рассасывание происходит быстрее, чем в нижних. Практически важно, что затихание патологического процесса начинается одновременно со снижением температуры. Распада легочной ткани при Ку-лихорадке не происходит.

Прежде указанные изменения в легких считались типичными и обязательными для Ку-лихорадки, но в последнее время большинство исследователей (Островская Ш. М., 1954; Литвиненко Р. М., 1954; Пулышнский Г. С., 1955; Касаткина И. Л., 1963; Федорова Н. И., 1968, и др.) при этом заболевании почти не отмечали их. Это соответствует и нашим наблюдениям. Изменения в легких мы наблюдали у 39% больных только рентгенологически, без каких-либо клинических, симптомов. При этом у 26% больных выявлялись переходящая тяжистость одного или обоих корней легких в сочетании с увеличенными плотными лимфоузлами, у 6% -инфильтрация корней, у 10%-инфильтрация нижних отделов легочной ткани и у 3% - плевродиафрагмальные наложения. Следовательно, наличие воспалительных очагов в легких не может считаться решающим симптомом при диагностике Ку-лихорадки.

Нередко при Ку-лихорадке наблюдаются бронхиты. О. С. Махмудов отмечал их у 20% больных детей.

Со стороны **желудочно-кишечного тракта** отмечается ухудшение аппетита, иногда тошнота и рвота. Бывают запоры. Язык обычно влажный, густо обложен белым налетом, в зеве имеется небольшая краснота. Живот мягкий, иногда умеренно вздут. При пальпации у части больных отмечались боли в области желудка, в правой подвздошной области или по ходу всего кишечника. Боли в желудке и правой половине живота бывали изредка настолько сильны, что заставляли обследовать больных по поводу заболевания желудка или

желчного пузыря. Рентгенологические, лабораторные исследования (чаще обнаруживалось гиперацидное состояние) и клинические наблюдения за динамикой симптомов, как правило, исключали эти заболевания. У большинства больных наблюдается склонность к запорам, но у некоторых стул бывает жидким, 2-3 раза в день. У некоторых больных определяется положительный симптом Падалка.

Печень увеличивается у 80% больных с 3-5-го дня болезни. Она выступает на 2-4 см, иногда и больше, из-под края реберной дуги, средней плотности или плотная, чувствительна или болезненна. Селезенка пальпируется у 44% на 0,5-1 см у края ребер, у части больных ее удается определить только в положении больного на боку. У большинства больных желтухи не бывает, но встречаются случаи с выраженной иктеричностью, когда билирубинемия достигала 5-8 мг%, а ферментные пробы (АЛТ и АСТ) оставались в норме или слегка были повышены. Желтуха исчезала параллельно снижению температуры и симптомов общей интоксикации, что позволяло исключить вирусный гепатит.

Со стороны **мочеполовой системы** особых изменений не наблюдалось, хотя во многих случаях в моче появлялись белок, лейкоциты, клетки плоского эпителия. Но эти явления не стойки и исчезают с выздоровлением.

Поражение всех отделов **нервной системы** весьма характерно для Ку-лихорадки. Со стороны центральной нервной системы отмечаются выраженные симптомы интоксикации, из которых ведущим является головная боль, локализуемая в лобновисочных областях, реже в затылочных. В тяжелых случаях больные вялы, заторможены, сонливы или возбуждены и страдают бессонницей. У части больных наблюдается бред, галлюцинации и положительный менингеальный синдром. Состояние таких больных бывает настолько тяжелым, что они поступают в реанимационное отделение. Спинномозговая пункция выявляет повышение внутричерепного давления, но состав ликвора бывает нормальным. Синдром интоксикации, очевидно, связан с гемодинамическими нарушениями (отек и кровенаполнение сосудов) в мозговой ткани.

Страдают также крупные стволы периферических нервов, что проявляется болями по ходу седалищного, затылочного, межреберных нервов, нередко выражены корешковые боли по типу радикулита, а также миалгии и артралгии. Для Ку-лихорадки характерно и поражение вегетативной нервной системы, что ярко проявляется в клинической картине: склонность к брадикардии, ознобы, потливость, запоры, гиперестезии и др.

Все неврологические симптомы при снижении температуры постепенно исчезают, но астеновегетативный синдром может сохраняться долго (несколько недель или месяцев). Выраженность симптомов поражения отдельных органов и систем у различных больных бывает неодинаковой. У одних больше страдает нервная система, у других - желудочно-кишечный тракт, у третьих - органы дыхания и т. д. Это создает многообразие клинической картины Ку-лихорадки и затрудняет ее диагностику.

Общее состояние у большинства больных при Ку-лихорадке остается удовлетворительным или среднетяжелым на протяжении всего заболевания, но в последнее время участились случаи тяжелого течения болезни.

При исследовании крови у больных Ку-лихорадкой количество лейкоцитов остается в норме или уменьшается, в редких случаях (11%) бывает лейкоцитоз, причем в формуле белой крови наблюдают нейтропению, относительное увеличение количества лимфоцитов, моноцитов и часто обнаруживают плазматические клетки (до 4-5 на 100 лейкоцитов), СОЭ, как правило, замедленная, но в отдельных случаях повышается до 30-40 мм/ч. Количество эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов не изменяется.

Болезнь длится в среднем 12,5 дня с колебаниями от 1-7 до 63 дней и больше. Мы наблюдали случай Ку-лихорадки, длившийся 5 мес, а зарубежные ученые сообщили о больном, у которого Ку-лихорадка длилась около года. Заболевание в большинстве случаев протекает доброкачественно и заканчивается полным выздоровлением, хотя в литературе описаны случаи крайне тяжелого его течения со смертельными исходами (Gsell, 1948; Marmion, Stoker, 1950; Forconi, Curri, 1951, и др.).

Клинические критерии оценки степени тяжести лихорадки Ку

Признак	Характеристика признака		
	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Выраженность и продолжительность лихорадки	лихорадка субфебрильная не более 5-7 дней	фебрильная лихорадка, продолжительность 10-15 дней, постоянного или ремитирующего типа	фебрильная или пиретическая лихорадка продолжительностью более 2-х недель
Выраженность и длительность интоксикации	Отсутствует или легкая выраженность, 1-5 дней	Умеренной выраженности, 10-15 дней	Ярко выражена, более 15 дней
Характер изменений дыхательной системы	Отсутствие	Один или несколько синдромов поражения дыхательной системы – сухой кашель, аускультативные и рентгенологические данные	Кашель постоянный, с небольшим выделением мокроты, одышка, боли в грудной клетке, аускультативные и рентгенологические данные, указывающие на бронхопневмонию, пневмонию на интерстициальную пневмонию
Характер изменений сердечно-сосудистой системы	Отсутствие	Брадикардия, гипотония	Тахикардия, гипотония, аускультативные данные, указывающие на миокардит
Степень гепатомегалии	Увеличение печени 1,0-1,5 см ниже края реберной дуги	Увеличение печени 2,0-2,5 см ниже края реберной дуги	Увеличение печени более 3,0 см ниже края реберной дуги
Желтуха	Отсутствует	Легкая степень выраженности (клинически и биохимически)	От умеренной до выраженной степени (клинически и биохимически)
Экзантема	Отсутствует	Необильная, с локализацией на туловище	Обильная, полиморфная, возможны геморрагические элементы
Обратное развитие симптомов	К концу 2-й недели	Клинические симптомы сохраняются 3-4 недели	Клинические симптомы сохраняются более 4-5 недель
Осложнения	Нет	Имеются	Имеются
Рентгенологические изменения в легких	Отсутствуют	Признаки бронхита, бронхопневмонии	Признаки интерстициальной пневмонии
Изменения ЭКГ	Отсутствуют	Отсутствуют	Признаки токсического миокардита

Увеличение печени	До 1,5 см ниже реберной дуги	До 2,5 см ниже реберной дуги	Более 3,0 см ниже реберной дуги
Уровень повышения трансаминаз (АЛАТ)	До 60 ед/л	До 250 ед/л	Более 250 ед/л
Уровень общего билирубина	В норме	В норме	Повышен
Уровень общего белка	В норме	В норме	Снижен

Диагностические тесты, основанные на обнаружении антител, часто оказываются отрицательными в первые 7–15 дней болезни. По этой причине поставщики медицинских услуг должны лечить пациентов только на основании клинических подозрений, а не ждать результатов подтверждающих тестов.

Рекомендации: обнаружение ДНК *S. burnetii* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) может быстро подтвердить острую инфекцию лихорадки Ку. В идеале образцы следует брать в течение первых 2 недель заболевания, а также до или вскоре после введения доксициклина. Для окончательной диагностики на ранних стадиях заболевания рекомендуется использовать серологические исследования в сочетании с ПЦР цельной крови или сыворотки. Лечение следует начинать при подозрении на Ку-лихорадку и ни в коем случае не приостанавливать его до получения результатов диагностических тестов.

Рецидивы болезни, по данным И. Н. Щетининой (1955), отмечаются у 4% больных, П. Е. Якунина - у 27%, И. Л. Касаткиной- у 3,3%. Мы наблюдали рецидивы у 14% больных.

Рецидивы появляются на 4-22-й день после нормализации температуры и, как правило, повторяют клиническую картину основного заболевания, но протекают легче, за исключением отдельных случаев.

При Ку-лихорадке характерна длительная реконвалесценция, в период которой больные отмечают резкую слабость, раздражительность, потливость, нарушение сна и аппетита и быструю утомляемость. Все эти симптомы укладываются в понятие астеновегетативный синдром, который продолжается от 2 нед до 2-3 мес. В это время реконвалесценты практически нетрудоспособны.

Весьма показательным в этом отношении является один из наблюдаемых нами больных. Юноша 18 лет перенес среднетяжелую форму Ку-лихорадки с продолжительностью температуры 7 дней. На 5-й день после нормализации температуры настоял на выписке, но через день вновь поступил в больницу, так как из-за резкой слабости («ходил и держался за стенку») не мог работать. Стимулирующая терапия (глюкоза, витамины, хорошее питание) в течение двух недель восстановила силы больного, и он был выписан в хорошем состоянии.

Этот пример свидетельствует о том, что при выписке больных нельзя руководствоваться только нормализацией температуры. Следует помнить, что чем тяжелее протекает заболевание, тем длительнее астенизация организма, которая обусловлена, по нашему мнению, поражением сосудов (периваскулит), вследствие чего медленно исчезают гемодинамические и функциональные нарушения в органах и системах, особенно в центральной и вегетативной нервной системе.

Осложнений при лихорадке Ку, как правило, не наблюдается. Описанные в литературе тромбофлебиты, выкидыши, рахит, эпидидимит, плеврит, инфаркт легкого и др., очевидно следует отнести к затянувшимся случаям Ку-лихорадки с преимущественным поражением того или иного органа.

Учитывая разнообразие симптомов, диагностировать Ку-лихорадку по клинической картине очень трудно. Часто это заболевание принимают за грипп или воспаление легких. Известно, что при первом описании крупной вспышки Ку-лихорадки в Греции, она была названа «балканским гриппом». При более тяжелой форме болезни, не сопровождающейся поражением легких, но протекающей с высокой температурой, увеличением печени и селезенки, сильной головной болью, Ку-лихорадку нередко принимают за брюшной тиф или паратиф. Заболевание может протекать также и по типу бруцеллеза или сепсиса, или, наконец, как легкое инфекционное заболевание без ясно выраженных клинических симптомов. Такой полиморфизм Ку-лихорадки дал право (Meldolesi, 1950) выделить 8 ее форм: гриппоподобную, септическую, острую бронхопневмоническую, подострую легочную, ложнобруцеллезную, нервную, субфебрильную, латентную, или бессимптомную.

Дифференциальный диагноз Ку-лихорадки по клинической картине чрезвычайно сложен из-за многообразия клинических форм. Ее приходится дифференцировать практически со всеми лихорадочными заболеваниями, поэтому в основу диагностики нужно брать эпидемический фактор (при бруцеллезе, орнитозе и других зоонозах он не поможет) и лабораторные методы исследования. При этом мы рекомендуем у всех лихорадящих больных брать кровь на серологические реакции с риккетсиями Бернета.

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Тифо-паратифозные болезни	<p>Источником заражения являются хронические носители <i>S. Typhi</i>. Длительность лихорадки при брюшном тифе 3-5 недель, параллельно повышению температуры происходит нарастание симптомов интоксикации (головная боль, снижение аппетита нарушение сна) - «тифозного состояния», соответствующего развитию токсического энцефалопатии. Отмечают бледность лица, общую адинамию, вялость, относительную брадикардию с дикротией пульса. Язык утолщён, обложен, с отпечатками зубов по краям. Характерны метеоризм и урчание в правой подвздошной области, а также увеличение печени и селезенки в более поздние сроки. Сыпь скудная розеолезная, появляется позднее (не ранее 8-го дня болезни) на груди и животе. В крови находят лейкопению с</p>	<p><i>Бактериологические - гемоккультура, копрокультура, уринокультура, розеолокультура, миелокультура.</i> <i>Серологические – реакция Видаля. ИФА. ПЦР</i></p>	<p>Диагностический титр реакции Видаля 1:200 и нарастание титра в парных сыворотках в 2-4 раза</p>

	относительным лимфоцитозом, тромбоцитопению.		
Бруцеллез	Повышение температуры тела, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гипергидроз, поражение опорно-двигательного аппарата	Серологические реакции – Райта, Хеддельсона. Бактериологические – посев крови. ИФА. ПЦР	
Крымская геморрагическая лихорадка	<p>Эпидемиологические: — сезонность (апрель — август); место пребывания или проживания больного в эпидемиологически неблагополучном регионе; укус клеща или возможный контакт с клещами; профессиональная принадлежность (чабаны, доярки, сельскохозяйственные работники, заготовщики мяса, владельцы частного поголовья скота и др.).</p> <p>Клинические: — острое начало заболевания с выраженной лихорадки (>38,5 °С); — общеинфекционные проявления в виде интенсивных головных болей, тошноты, рвоты, анорексии, миалгий; — в первые дни от начала заболевания — одутловатость и гиперемия лица и шейно-воротниковой зоны, инъекция сосудов склер, умеренная гиперемия зева, гепатомегалия с 3—5-го дня от начала заболевания; зона укуса клеща (первичный аффект) — без патологических особенностей; — апирексия (промежуток между двумя приступами перемежающейся лихорадки) на 4—6-й день болезни с последующим развитием геморрагического синдрома.</p> <p>Геморрагическая сыпь на коже и слизистых в виде петехий с наиболее частой локализацией на верхних и нижних конечностях, в аксиллярных областях, в местах давления одеждой и реже — на боковых поверхностях туловища. Гематомы в местах инъекций или спонтанные в других местах.</p> <p>Кровоточивость десен или слизистых полости рта, носовые, маточные, желудочно-кишечные,</p>	<p>В общем анализе крови - — лейкопения, тромбоцитопения, нормальная или замедленная СОЭ;</p> <p>Выявления РНК вируса ККГЛ в клиническом материале, взятом на ранних сроках заболевания (в первые 5—7 дней); — обнаружения IgM в сыворотке крови в титре 1:800 и более (IgM появляются в крови на 5—7-й день болезни и достигают максимальных титров на 2—3-й неделе); — четырехкратного нарастания титра IgG в парных сыворотках (IgG появляются на 7—10-й день болезни).</p>	

	почечные, легочные кровотечения. Характерны рвота, икота, боли в пояснице и животе, типичны жажда и олигурия. При этих заболеваниях наблюдают эритроцитоз, нормальную или увеличенную СОЭ, повышение мочевины и креатинина в крови, гематурию, протеинурию, цилиндрурию.		
Иерсиниоз	Острое начало, выражена с 1 дня, сохраняется длительно, сыпь мелкоточечная, пятнисто-папулезная, петехиальная, симптомы “перчаток”, “носков” и “капюшона”, увеличение лимфатических узлов, малиновый язык, боль в правой подвздошной области, гепатомегалия, стул жидкий	РА 1:160 РНГА 1:200 ПЦР	нарастание титра антител в парных сыворотках в 2-4 раза
Грипп	Острое начало, резкая слабость, наличие постоянной обильной потливости, при гриппе отсутствует сыпь, селезёнка и печень не увеличены. Головная боль локализуется обычно в области лба, надбровных дуг и в височных областях, ретроорбитальные боли, характерна боль при надавливании на глазные яблоки и при движении ими, мышечные и суставные боли. Интоксикация наиболее выражена в первые 3 дня болезни, со второго дня доминирует картина трахеита, зернистость задней стенки глотки.	Метод иммунофлуоресценции, метод парных сывороток, вирусологический метод, ПЦР	

Орнитоз	<p>начало острое, озноба, повышение температуры, интенсивная головная боль, боли в области поясницы и икроножных мышцах. Физикальные изменения в легких скудные, но рентгенологически выражены (очагово-инфильтративные поражения, расширение и уплотнение корней/легких и гиперплазия лимфатических узлов, обширные долевые пневмонические очаги, часто односторонние). Поражение нервной системы вплоть до серозного менингита и энцефалита, брадикардия, или тахикардия, уменьшение диуреза, появление единичных выщелоченных эритроцитов, гиалиновых цилиндров, альбуминурии</p>	РСК, нарастание титра антител в РТГА и кожная аллергическая проба с орнитозным антигеном.	
Острые пневмонии	<p>Учитывается характеристика дыхания, физикальные данные, кашель, умеренная потливость, боль при дыхании в области груди, отсутствие сыпи, рентгенологические данные и картина крови.</p>	Бактериологическое исследование мокроты	
Туберкулез	<p>Течение заболевания хроническое, обычно начинается постепенно (долгое время бессимптомно). Симптомы общей интоксикации – гипертермия, тахикардия, слабость, снижение работоспособности, потеря аппетита и похудание, потливость, потеря массы тела, заостренные черты лица, болезненный румянец. Температура тела субфебрильная цифр, держится продолжительное время. Кашель (первоначально сухой), обостряется ночью и с утра, длительный. При прогрессировании появляется <u>кровохарканье</u>.</p>	<p><u>флюорография</u> органов грудной клетки, детям – <u>проба Манту</u> (методика туберкулинодиагностики, выявляющая степень инфицированности организма туберкулезной палочкой и реактивности тканей). <u>Диаскин-тест</u>, <u>T-SPOT</u> тест и <u>квантиферон-тест</u>, посев мокроты, промывных вод бронхов и желудка.</p>	

Инфекционный мононуклеоз	Острое начало, высокая и длительная лихорадка, синдром тонзиллита с налетами и без, аденоидит, фарингит, преимущественно увеличение передне- и/или заднешейных групп лимфоузлов, внутрибрюшных лимфоузлов, наиболее часто у ворот печени и селезенки, гипертрофия небных и глоточной миндалин, гепатоспленомегалия, иногда желтуха и повышение билирубина, сыпь пятнисто-папулезная, реже геморрагическая с локализацией на лице, туловище, конечностях, чаще проксимальных отделов, яркая, обильная, местами сливная. Возможен кожный зуд, отечность лица. Появляется на 5-10 день болезни	Общий анализ крови Реакция Пауля-Буннеля реакция Гоффа-Бауэра Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Выявление атипичных мононуклеаров в периферической крови более 10%
Лептоспироз	природно-очаговое, острое инфекционное заболевание, чаще всего регистрируется в летне-осенний период. Большинство заболевших отмечает накануне заболевания купание в водоемах, ловлю рыбы, употребление воды из неизвестных источников. Заболевание протекает с преимущественным поражением почек, печени, сосудистой системы и характеризуется острым началом, выраженным лихорадочным синдромом, миалгиями, преимущественно в икроножных мышцах, склеритом, гепатолиенальным и геморрагическим синдромами. Для лептоспироза характерны развитие выраженной почечно-печеночной недостаточности, поражение ЦНС, развитие инфекционно-токсического шока, ОПН, ОППН и ДВС-синдрома.	В периферической крови отмечаются высокий лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, резко ускоренная СОЭ, анемия, тромбоцитопения. Лабораторная диагностика основывается на бактериологических анализах крови, мочи, выявлении специфических антител при постановке реакции агглютинации латекса (РАЛ), реакции связывания комплемента (РСК) с лептоспирами	

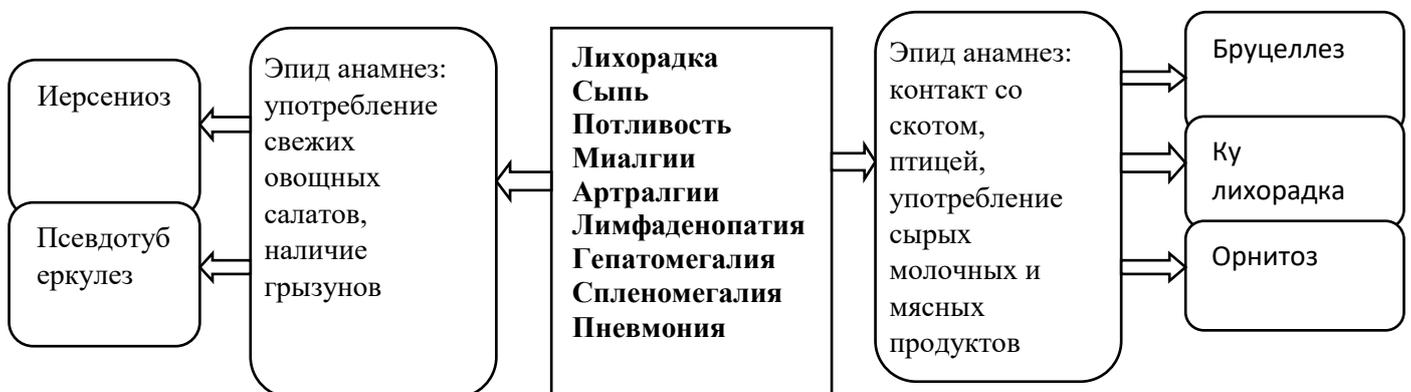
В связи с разнообразием клинических проявлений и отсутствием патоморфологических признаков заболевания диагностика Ку-лихорадки требует также проведения дифференциальной диагностики среди наиболее распространенными заболеваниями вызываемые риккетсиями. Ку-лихорадка основана на серологических методах исследования, в настоящее время для этих целей применяют РСК, МФА, НМФА, ТИФА, а также более современные методы - ХЛИА, ФИАВР, ДОТ-ТИФА, ДНК-диагностику.

Основные дифференциально-диагностические признаки риккетсиозов.

Признаки	Сыпной тиф вшивый (эпидемический)	Цуцугамуши	Лихорадка Ку	Клещевой тиф Северной Азии	Марсельская лихорадка
Сезонность	Летне-осенняя	спорадическая летняя	спорадическая весенняя	Летняя	спорадическая весенне-летняя
Переносчик	платяная и головная вошь	Клещи	клещи, также алиментарный путь и др.	клещи	клещи
инкубационный период	12-14	10—12	14-20	3—5	3-16
характер лихорадки	преимущественно постоянная с 2мя врезями	чаще постоянного типа	чаще постоянная, но возможны варианты	постоянная, ремитирующая	постоянная, ремитирующая
Первичный аффект	-			+	+
Гемограмма	лейкоцитоз, нейтрофилез и палочкоядерный сдвиг, плазматические клетки; СОЭ повышена.	лейкоцитоз, нейтрофилез и палочкоядерный сдвиг, СОЭ повышена.	лейкопения, тромбоцитопения; СОЭ повышена.	умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения; СОЭ повышена.	лейкопения с относительным лимфоцитозом; СОЭ несколько повышена

Алгоритм дифференциальной диагностики при Лихорадке Ку

https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42531678_76541116.pdf



Иерсениоз

РА 1:160
РНГА 1:200
нарастание титра антител в парных

Псевдотуберкулез

РА 1:160
РНГА 1:200
нарастание титра антител в парных сыворотках в 2-4

Бруцеллез

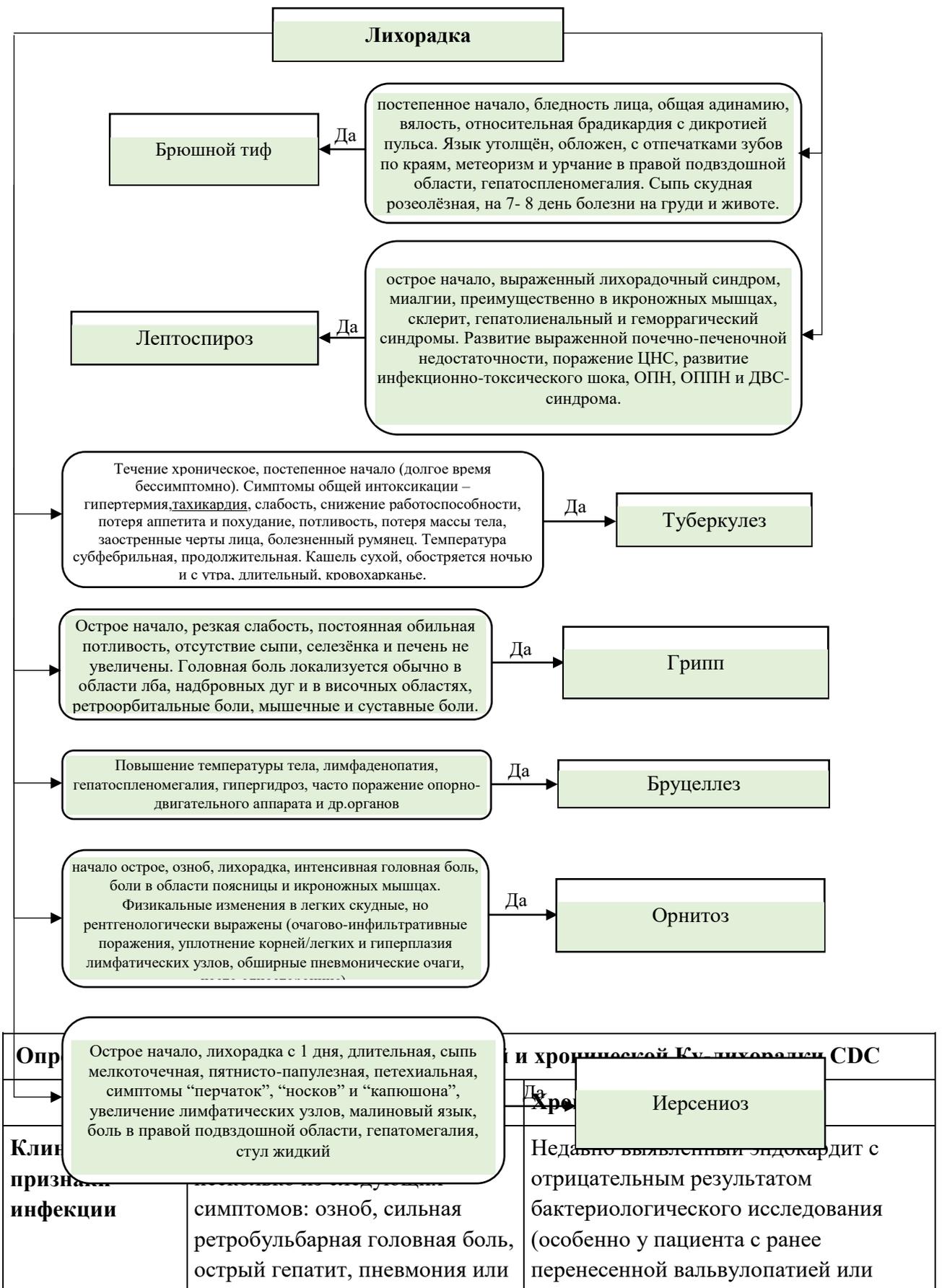
реакция Райта, Хеддельсона.
Бак посев крови.
ИФА.
ПЦР

Ку лихорадка

- РСК с а/г Бернета -
- культуральный метод
- ДНК *Coxiella burnetii* (ПЦР)

Орнитоз

- ИФА IgM
- РСК
- микроиммунофлюоресценции
- ПЦР ДНК *C. psittaci*



	повышенный уровень печеночных ферментов.	ослабленной иммунной системой), подозрение на инфекцию сосудистой аневризмы или сосудистого протеза, или хронический гепатит, остеомиелит, остеоартрит или пневмонит при отсутствии другой известной этиологии
Лабораторные критерии*†	Лабораторно подтверждено (одно или несколько из следующего):	Лабораторно подтверждено (одно или несколько из следующего):
	• Четырехкратное изменение титра антител IgG к антигену II фазы <i>Coxiella burnetii</i> по ИФА между парными сыворотками	• Титр IgG $\geq 1:800$ к антигену I фазы <i>C. Burnetii</i> по данным ИФА
	• Обнаружение ДНК <i>C. burnetii</i> в клиническом образце методом ПЦР	• Обнаружение ДНК <i>C. burnetii</i> в клиническом образце методом ПЦР
	• Демонстрация <i>C. Burnetii</i> в клиническом образце методом ВПХ	• Демонстрация <i>C. burnetii</i> в клиническом образце методом ВПХ
	• Выделение <i>C. Burnetii</i> из клинического образца методом бактериологического исследования	• Выделение <i>C. Burnetii</i> из клинического образца методом бактериологического исследования
	Лабораторная поддержка (одна или несколько из следующих):	Лабораторная поддержка:
	• Однократный титр IgG $\geq 1:128$ к антигену II фазы <i>C. Burnetii</i> по ИФА (титры I фазы также могут быть повышены) или	• Титр ИФА IgG $\geq 1:128$ и $< 1:800$ к антигену I фазы <i>C. burnetii</i>
	• Повышенный уровень антител IgG или IgM фазы II, реактивных с антигеном <i>C. Burnetii</i> методом ИФА, ИФА или латексной агглютинации	
Классификация случаев	Подтвержденная острая Ку-лихорадка:	Подтвержденная хроническая Ку-лихорадка:

	Лабораторное подтверждение с клиническими доказательствами инфекции или эпидемиологической связью с лабораторно подтвержденным случаем	Клинические доказательства инфекции с лабораторным подтверждением
	Вероятная острая Ку-лихорадка:	Вероятная хроническая Ку-лихорадка:
	Клинические доказательства инфекции с лабораторно подтвержденными результатами	Клинические доказательства инфекции с лабораторно подтвержденными результатами
<p>Сокращения: ИФА = иммуноферментный анализ; ИФА = непрямой иммунофлуоресцентный анализ на антитела; IgG = иммуноглобулин G; IgM = иммуноглобулин M; ИГХ = иммуногистохимия; ПЦР = полимеразная цепная реакция.</p> <p>* CDC предпочитает одновременное тестирование парных образцов. Тесты на IgM не являются убедительными в пользу серодиагностики, поскольку ответ может быть стойким (что делает его ненадежным индикатором недавней инфекции) или неспецифическим (приводящим к ложноположительным результатам). ИФА-тесты не являются количественными и не могут быть использованы для измерения изменений титра антител; Таким образом, они могут быть использованы только для классификации вероятных случаев. Проводящие лаборатории определяют соответствующие пороговые титры для ИФА. Результаты серологических тестов следует интерпретировать с осторожностью, поскольку могут существовать исходные антитела, приобретенные в результате предыдущего контакта с Ку-лихорадкой, особенно у пациентов из сельской местности или сельского хозяйства.</p> <p>† Пациенты с подозрением на хроническую лихорадку Ку должны быть оценены на титры антигенов I и II фазы. Результаты серологических тестов следует интерпретировать с осторожностью, поскольку могут существовать исходные антитела, приобретенные в результате предыдущего контакта с Ку-лихорадкой, особенно у пациентов из сельской местности или сельского хозяйства.</p> <p>§ В лабораториях США используется схема двойного разведения, которая не приводит к титру, равному 800; В этом документе в качестве замены используется титр 1024.</p>		

Лабораторная диагностика. Наиболее достоверным является выделение риккетсий Бернета из крови больного, которую лучше брать во время приступа лихорадки.

Но выделение риккетсий Бернета из крови больного дело сложное и не во всех случаях возможное, поэтому наибольшее распространение получили реакции связывания комплемента, агглютинации и иммунофлюоресценции. Они чувствительны и строго специфичны.

Наиболее ценной из них является реакция связывания комплемента. Комплементсвязывающие антитела появляются с 7-10-го дня болезни, максимального уровня достигают на 20-30-й дни, затем титр их постепенно снижается, и на низком уровне (1:10, 1:20) сохраняются до 2-5 лет. Более длительное сохранение антител связано, очевидно, с реинфекцией и оживлением иммунного процесса.

Диагностическим титром РСК служит разведение сыворотки 1:8-1:10, но для подтверждения диагноза через 7-10 дней реакцию необходимо поставить повторно и 4-кратное нарастание титра антител (и более) будет свидетельствовать об острой инфекции. В противном случае реакция расценивается как анамнестическая (перенесение Ку-лихорадки в прошлом), при однократном исследовании крови диагностическим является титр 1:128 (Лысункина В. А., 1964).

Необходимо учитывать, что раннее применение антибиотиков затормаживает выработку антител, они появляются с запозданием и в более низких титрах.

Реакция агглютинации менее чувствительна, чем РСК. Агглютинины позже появляются и быстрее (через 2 мес) исчезают.

Реакция иммунофлюоресценции перспективна для ранней диагностики Ку-лихорадки, но она пока малодоступна для практических лабораторий. Аллергическая проба, по мнению некоторых исследователей (Морозова Ю. А., 1955; Lopese, 1953, и др.), более чувствительна, чем серологические реакции, и появляется рано - через 3-5 дней от начала заболевания. Внутрикожная проба (аллергическая реакция) ставится аналогично реакции Бюрне при бруцеллезе. Аллерген из риккетсий Бернета в количестве 0,1 мл вводят строго внутрикожно, на внутреннюю поверхность предплечья. Результат учитывают через 24-48 ч. При положительном результате на месте введения появляется покраснение и отечность диаметром от одного до нескольких сантиметров.

Специфическая иммунологическая диагностика лихорадки Ку основана на серологических методах. Общеизвестно, что на ранних стадиях инфицирования *S. burnetii* в организме человека, в ответ на липополисахаридные компоненты микробной клетки, наблюдается продукция антител II фазы. На поздней стадии острого инфицирования же или при хроническом течении болезни преобладающими являются антитела I фазы (Кузнецов А. П., Грязных А. В., Сажина Н. В. 2015; Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика лихорадки Ку. 2022).

В 2022 году в России, выпущены методические рекомендации, согласно которым серологическая диагностика коксиеллеза у людей осуществляется методом качественного иммуноферментного анализа (ИФА). В частности, Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера выпускает тест-системы ИФА для выявления антигенов коксиелл Бернета и антител к ним. Это «тест-система иммуноферментная для выявления антител класса IgG к антигенам *Coxiella burnetii*» (ИФА-анти-Ку-G); наборы реагентов диагностических для иммунологических исследований *in vitro*: набор реагентов *Coxiella burnetii* (Q-fever) phase 1 IgG; набор реагентов *Coxiella burnetii* (Q-fever) phase 2 IgG; набор реагентов *Coxiella burnetii* (Q-fever) phase 2 IgM; наборы реагентов для лабораторной диагностики *in-vitro*: IgG-антитела к *Coxiella burnetii*, IgM-антитела к *Coxiella burnetii*. (Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика лихорадки Ку. 2022). Обнаружение в сыворотке крови антител класса IgG к *Coxiella burnetii* свидетельствует об инфицировании исследуемого человека возбудителем лихорадки Ку и при наличии клинико-эпидемиологических данных позволяет диагностировать коксиеллез. Антитела IgG к *Coxiella burnetii* сохраняются в течение длительного времени после перенесения заболевания, поэтому их обнаружение при стёртой клинической картине является основанием для повторного исследования через 10-12 дней (Al-Hassani M.K. 2019; Pexara A., Solomakos N., Govaris A. 2018). Четырёхкратное увеличение титра антител к *Coxiella burnetii* в «парных сыворотках» указывает на текущую инфекцию, а отсутствие изменения титра антител свидетельствует о перенесённом заболевании в прошлом (Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика лихорадки Ку. 2022; Psaroulaki A. et al. 2020).

Методы молекулярно-генетического анализа позволяют произвести детекцию и идентификацию ДНК *Coxiella burnetii* с помощью методов ПЦР и ПЦР в формате реального времени (ПЦР- real time). Материалом и объектом исследования являются кровь и ее сыворотка, фрагменты клапанов сердца, сосудистой аневризмы, печени, молоко, плацента, ткани плода и околоплодная жидкость. С целью санитарно-гигиенического контроля исследовать можно продукты питания, воду (Jaton K. et al. 2013; Sobotta K. et al. 2018).

В качестве мишеней для детекции *Coxiella burnetii* с помощью метода стандартной ПЦР описан ряд фрагментов генома, включающий нуклеотидные последовательности,

представленные на хромосоме: гены 16S rRNA, 23S rRNA, внутренний транскрибируемый спейсер 16S-23S rRNA, гены sod, CbbE, groB, comI и icd, groEL. Существует также диагностическая система, аналогично системе IS1111 для ПЦР-real time, основанная на амплификации повторяющегося элемента - IS30A (Kuley R., Kuijt E . 2017;). В литературе описан случай применения ПЦР как для обнаружения, так и для типирования ДНК коксиелл. Ген, кодирующий белок наружной мембраны, ассоциированный с так называемыми «острыми» случаями Ку-лихорадки - adaA (acute disease antigen A), - был предложен Kuley R и соавторами в качестве мишени для молекулярной диагностики с целью подтверждения острой стадии болезни.

Метод выявления коксиелл Бернета с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволяет идентифицировать возбудителя в образце, определять его количество, метод высокочувствительный и специфичный, время получения результата исследования достаточно короткое. При ПЦР в режиме реального времени для определения *Coxiella burnetii* в материале в качестве мишени для праймеров используется ген транспозазы IS1111 (Kuley R., Smith H.E., Janse I., et al. 2016).

Изучение штаммов *Coxiella burnetii*, а также их характеристика представляют научную и практическую проблему, так как трудности в культивировании этого микроорганизма в условиях лаборатории еще не преодолены. Высокая патогенность *Coxiella burnetii* требует соблюдения строгих норм при обмене штаммами между лабораториями (Kuley R, Kuijt E, Smits MA 2017). Однако, несмотря на наличие методов серо- и генотипирования штаммов и изолятов *Coxiella burnetii*, только сочетание этих методов позволит дать комплексную генетическую характеристику популяции коксиелл.

Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., а также некоторые зарубежные авторы, в своих исследованиях отмечают, что для дифференциации штаммов и изолятов *Coxiella burnetii* между собой необходимо применение метода секвенирования гена 16S рРНК, 16S-23S рибосомальной ДНК, внутреннего транскрибируемого спейсера и гена groB, кодирующего р-субъединицу РНК полимеразы (Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н. 2017;).

Систематика и номенклатура риккетсий в течении длительного времени базировалась на фенотипических характеристиках, связанных с облигатным внутриклеточным расположением в организме прокормителя и хозяина. Знание систематики риккетсий представляет интерес с точки зрения их экологии, эпидемиологии, диагностики и этиотропной терапии вызываемых ими нозологических форм.

[Диагностика и лечение Ку-лихорадки — США, 2013 г. \(cdc.gov\)](http://www.cdc.gov)

Типы диагностических тестов на Ку-лихорадку анализируются в зависимости от фазы инфекции, типа образца и интервала с момента появления симптомов		
Фаза заражения и тип образца	Интервал с момента появления симптомов	Тип анализа
Острый		
Цельная кровь	До 14 дня (и до антибиотикотерапии)	ПЦР
Сыворотка	До 21-го дня для ИФА До 14 дня для ПЦР (и перед антибиотикотерапией)	ИФА для I и II фаз IgG и IgM; ПЦР

Выздоровливающих		
Сыворотка	Через 3–6 недель после острого образца	ИФА для I и II фаз IgG и IgM
Хронический		
Цельная кровь	>6 недель после острого заболевания	ПЦР
Сыворотка	>6 недель после острого заболевания	ИФА для I и II фаз IgG и IgM; ПЦР
Сердечный клапан и другие ткани	От 6 недель до лет	ПЦР, бактериологическое исследование, ВПХ
Сокращения: ИФА = иммунофлуоресцентный анализ; IgG = иммуноглобулин G; IgM = иммуноглобулин M; ИГХ = иммуногистохимия; ПЦР = полимеразная цепная реакция.		

Лечение. Заболевших Ку-лихорадкой необходимо госпитализировать в отдельные светлые и хорошо проветриваемые палаты, создать им соответствующий режим и обеспечить полноценной витаминизированной диетой.

Из этиотропных средств назначают антибиотики тетрациклинового ряда или левомицетин.

Тетрациклин дается внутрь по 200 000-300 000 ЕД 4 раза в день или внутримышечно по 100 000 ЕД 3 раза в день. Курс лечения 5-10 дней.

Левомецетин назначается внутрь по 0,5 4 раза в день, левомецетина сукцинат натрия - по 0,5-1 г внутримышечно или внутривенно 2-3 раза в сутки. Курс лечения 5-10 дней.

По показаниям применяется дезинтоксикационная (гемодез, реополиглюкин, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера и др.), симптоматическая (анальгетики, снотворные, сердечно-сосудистые препараты) и стимулирующая (витамины, микроэлементысодержащие и анаболические препараты) терапия.

Выписывают больных после полного клинического выздоровления.

Тактика лечения на стационарном уровне: карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы):





Рекомендуемые антибиотики и дозировки* для лечения острой и хронической Ку-лихорадки

Указание	Взрослых	Дети [†]	Беременные женщины
Острая Ку-лихорадка[†]	Доксициклин [§] 100 мг два раза в день в течение 14 дней	≥8 лет: Доксициклин: 2,2 мг/кг на дозу два раза в день в течение 14 дней (максимум 100 мг на дозу)	Триметоприм/сульфаметоксазол: 160 мг/800 мг два раза в сутки на протяжении всей беременности ^{††}
		<8 лет с критериями высокого риска ^{**} : Доксициклин: 2,2 мг/кг на дозу два раза в день в течение 14 дней (максимум: 100 мг на дозу)	
		<8 лет при легком или неосложненном заболевании: доксициклин 2,2 мг/кг на дозу два раза в сутки в течение 5 дней (максимум 100 мг на дозу). Если у пациента сохраняется лихорадка в течение 5 дней лечения: триметоприм/сульфаметоксазол 4–20 мг/кг два раза в сутки в течение 14 дней (максимум: 800 мг на дозу)	
Хроническая Ку-лихорадка			
Эндокардит или сосудистая инфекция	Доксициклин [§] 100 мг два раза в день и гидроксихлорохин ^{¶¶} 200 мг три раза в день ≥18 месяцев	Рекомендовать консультацию ^{***}	Рекомендовать консультацию ^{†††}
Заболевания несердечных органов ^{§§§}	Доксициклин 100 мг два раза в день и гидроксихлорохин 200 мг три раза в день	Рекомендовать консультацию ^{***}	Рекомендовать консультацию ^{†††}

Послеродовой период ^{¶¶¶} с серологическим профилем хронической Ку-лихорадки	Доксициклин 100 мг два раза в день и гидроксихлорохин 200 мг три раза в день в течение 12 месяцев	—	—
Синдром усталости после лихорадки Q ^{*****}	Нет текущих рекомендаций	Нет текущих рекомендаций	Нет текущих рекомендаций

* Все дозировки препарата являются пероральными.

† Профилактическое лечение после потенциального контакта с Ку-лихорадкой не рекомендуется; Лечение не рекомендуется при бессимптомных инфекциях или после исчезновения симптомов, хотя оно может быть рассмотрено у лиц с высоким риском развития хронической лихорадки Ку.

§ Пациенты могут принимать доксициклин во время еды, чтобы избежать расстройства желудка, но не должны употреблять молочные продукты в течение 2 часов (до или после) приема лекарства. Доксициклин не следует принимать с антацидами или висмутсодержащими препаратами, и пациентам следует избегать его приема непосредственно перед сном или лежа. Доксициклин может вызывать фоточувствительность и снижать эффективность гормональных контрацептивов.

¶ Доксициклин является препаратом выбора для лечения Ку-лихорадки у взрослых и пациентов любого возраста с тяжелым течением заболевания. Не было показано, что короткие курсы (≤ 5 дней) для лечения риккетсиозных инфекций не приводят к значительному окрашиванию зубов у детей; Однако неизвестно, вызовет ли 2-недельный курс постоянное изменение цвета зубов у детей. Медицинские работники должны использовать свое клиническое суждение для определения подходящей терапии у детей в возрасте < 8 лет и могут рассмотреть возможность лечения триметопримом/сульфаметоксазолом или более короткой продолжительностью приема доксициклина (5 дней) у детей с легким или неосложненным заболеванием.

** Дети в возрасте < 8 лет, которые считаются детьми с высоким риском и, следовательно, должны получать полное 14-дневное лечение доксициклином, включают детей, госпитализированных или имеющих тяжелое заболевание, детей с ранее существовавшей вальвулопатией сердца, детей с ослабленным иммунитетом или детей с поздним диагнозом Ку-лихорадки, которые испытывали болезнь в течение > 14 дней без исчезновения симптомов.

†† Имеются ограниченные данные о лечении Ку-лихорадки во время беременности. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным заболеваниям.

§§ Целевые уровни в сыворотке крови для оптимальной эффективности при лечении хронической лихорадки Ку составляют ≥ 5 $\mu\text{г}/\text{мл}$.

¶¶ Принимать во время еды или молока. Не следует применять лицам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следите за токсичностью сетчатки. Целевые уровни в сыворотке крови для оптимальной эффективности составляют $1,0 \pm 0,2$ $\mu\text{г}/\text{мл}$. Безопасность длительного лечения у детей не оценивалась.

Имеются ограниченные данные о лечении хронической Ку-лихорадки у детей. Рекомендуется консультация специалиста по детским инфекционным заболеваниям.

††† Безопасность длительного лечения доксициклином или гидроксихлорохином у беременных женщин и риска для плода не оценивалась. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным болезням и акушерству.

§§§ Ограниченные сообщения о лечении хронической лихорадки Ку, не связанной с эндокардитом или сосудистой инфекцией (например, костно-суставные инфекции или хронический гепатит); Продолжительность лечения зависит от серологического ответа. Рекомендуется консультация специалиста по инфекционным заболеваниям.

¶¶¶ Женщинам следует назначать лечение в послеродовом периоде только в том случае, если серологические титры остаются повышенными $>$ через 12 месяцев после родов (титр иммуноглобулина G фазы I $\geq 1:1024$). Женщины, получающие лечение во время беременности по поводу острой Ку-лихорадки, должны находиться под наблюдением так же, как и другие пациентки с высоким риском прогрессирования до хронического заболевания (например, серологический мониторинг через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после родов).

Сообщения об исследованиях лечения встречаются редко. Несмотря на ограниченный успех при длительном или импульсном применении антибиотиков класса тетрациклина, фактические данные, которыми можно руководствоваться при ведении пациентов, являются слабыми.

Профилактика. Как уже указывалось, основной источник заражения людей – домашний скот. Поэтому одним из главных мероприятий в борьбе с Ку-лихорадкой является выявление и изоляция больных животных и тщательное обезвреживание всех их выделений (молоко, моча, испражнения, ротовые и носовые выделения). Вопросам обезвреживания различных объектов, инфицированных возбудителем Ку-лихорадки, посвятили свои исследования С. М. Кулагин и Н. Ф. Соколова (1956). Стойла, где содержались больные животные, подвергают самой интенсивной дезинфекции, навоз и подстилки сжигают.

Молоко от больных или подозрительных на Ку-лихорадку животных необходимо тщательно прокипятить. Продукты из сырого молока к употреблению не допускаются.

Заклещевещих животных обрабатывают ДДТ и гексахлораном. Одновременно принимают меры по выявлению резервуара инфекции в природных ее очагах (дикие зверьки, клещи). В случае выявления таких очагов их немедленно ликвидируют.

За лицами, проживающими в очаге Ку-лихорадки, устанавливают медицинское наблюдение в течение 21-го дня со дня обнаружения заболевания для своевременного выявления больных, их госпитализации и лечения.

Для обслуживания неблагополучных по Ку-лихорадке хозяйств отбирают людей, переболевших этой инфекцией, так как в организме человека, перенесшего заболевание, вырабатывается прочный иммунитет.

Все ухаживающие за скотом должны соблюдать меры личной профилактики, предусмотренные для бруцеллезных хозяйств: носить респираторы (для защиты органов дыхания), очки, резиновые перчатки, резиновые фартуки, сапоги, халаты, колпаки, косынки. Принимать пищу и курить во время работы нельзя.

Наибольшую опасность как источник заражения животные представляют в период родов. Поэтому необходимо тщательно обеззараживать все выделения животных в период родов и в первые дни после них. Навоз нужно убирать ежедневно, предварительно увлажнив его, и затем компостировать; околоплодные оболочки и послед необходимо сжигать или зарывать на скотомогильнике. Пол и землю, где произошел аборт, нужно залить 20% раствором хлорной извести, после чего очистить и еще раз обработать тем же раствором. Инструмент, который употреблялся при работе (лопата, вилы), погружают в 5% раствор фенола, креолина или лизола не менее чем на час.

Стены, потолок помещения следует побелить 10% раствором хлорной или 22% раствором свежегашенной извести. Хлопчатобумажную спецодежду после использования необходимо залить 1% раствором щелока или 2% раствором соды, затем кипятить в течение 3 мин и только после этого стирать обычным способом.

Резиновую спецодежду (фартуки, перчатки, сапоги, калоши) обрабатывать 5% раствором фенола или лизола, 3% раствором хлорамина.

Руки обеззараживают 2% раствором хлорамина и через 5 мин моют водой с мылом. Для предупреждения сухости и трещин на руках рекомендуется смазывать их вазелином или каким-нибудь жиром.

Работники молочных заводов, куда поступает молоко от больных животных, должны носить спецодежду. Посуду из-под молока (ведра, бидоны, фляги) нужно промывать 3% раствором хлорамина, а затем горячим мыльно-содовым раствором.

Стены, пол помещения обрабатывают влажным способом 3% раствором хлорамина, а затем моют горячим мыльно-содовым раствором.

На мясокомбинатах и бойнях мясо животных, зараженных Ку-лихорадкой, проваривают кусками массой 2 кг и толщиной 3 см в открытых котлах в течение 2,5 ч, или в закрытых котлах под давлением пара в 1,5 ат в течение 2 ч. Кровь и внутренние органы (легкие, сердце, печень, селезенка, почки, кишечник, вымя) уничтожают. После работы помещение и все оборудование обрабатывают 3% раствором хлорамина и моют горячим мыльно-содовым раствором.

Спецодежду и руки обеззараживают так же, как указывалось выше.

В больницах, где имеются больные Ку-лихорадкой, необходимо соблюдать ряд предосторожностей. Ухаживающие за больными должны быть обязательно в масках, не говоря уже о халатах, колпаках, косынках, ношение которых обязательно во всех медицинских учреждениях. Если больной по каким-либо причинам оставлен дома, то ухаживающие за ним должны быть одеты точно так же.

Все выделения больного (мокроту, мочу, испражнения) необходимо обезвреживать. Мокроту собирают в плевательницы, а затем вместе с ней кипятят в 2% раствора соды в течение 15 мин.

Мочу, испражнения нужно засыпать хлорной известью из расчета 200 г извести на 1 л выделений, перемешать и оставить в закрытой посуде на 2 ч, затем можно выливать в уборную.

Нательное и постельное белье, а также халаты, колпаки, маски погружают в 2% содовый раствор и кипятят в течение 15 мин.

Посуду больного обезвреживают также 15-минутным кипячением.

В помещении, где находится больной (палатах, комнатах), следует ежедневно производить влажную уборку с применением 3% раствора хлорамина.

Специфическая профилактика. Разработка методов специфической профилактики началась с момента выявления Ку-лихорадки в СНГ. Вначале была предложена убитая вакцина (Ходукин Н. И., Штернгольц Д. Я., 1954), но она оказалась реактогенной. В 1962 г. П. Ф. Здродовский, В. А. Генинг предложили живую вакцину, изучение которой показало, что наилучший эффект она дает при накожной аппликации. Через месяц после прививки у 80-90% привитых возникает иммунитет (Генинг В. А., 1965; Стерхова А. Н., 1965). Применение сухой живой вакцины против Ку-лихорадки, выпускаемой Институтом эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, показано для иммунизации профессиональных групп людей, связанных с животноводством и занятых переработкой животноводческого сырья. Лица, подлежащие прививкам, подвергаются тщательному медицинскому осмотру. Исследования по конструированию вакцин продолжаются.

Вакцинопрофилактика лихорадки Ку. Различные варианты вакцины для профилактики кокциеллеза 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 кожного скарификационного нанесения. Однократное введение вакцины сопровождается развитием специфического иммунитета через 3–4 недели после прививки. Вакцину вводят однократно кожно 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.

Следует отметить, что мероприятия по борьбе с Ку-лихорадкой будут полноценными только в случае, когда будут проводиться совместно медицинскими и ветеринарными работниками.

Необходимо широко ознакомить с симптомами этого заболевания и путями его распространения широкие слои населения, особенно животноводческих районов, а также работников скотобоен, мясокомбинатов, молочных заводов, предприятий по обработке кожи, шерсти. Это очень важно, потому что при соблюдении соответствующих предосторожностей можно уберечь себя от заболевания Ку-лихорадкой.

Методы и процедуры реабилитации:

1. Реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции;
2. Необходимо соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации;
3. Комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия;
4. Адекватность реабилитационно-восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента.

При этом важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия;

Постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина И. А. Ку-лихорадка. - М.: Госиздат мед. лит. 1963, 207 с. Лысункина В. А. Ку-риккетсиоз в Узбекистане. Автореф. дис. докт. - Ташкент, 1964, 23 с.
2. Лысункина В. А., Абидов А. А. Ку-риккетсиоз в Узбекистане. - Ташкент: Медицина Уз, 1975, 169 с.
3. Махмудов О. С. Ку-лихорадка у детей. - Ташкент: Медицина Уз, 1971.
4. Мусабаяев И. К., Мецкан Т. И. Лихорадка Ку -В кн.: Малоизвестные инфекционные заболевания. - Ташкент: Госиздат, 1960, с. 38-77. Лобан К.М. Лихорадка Ку -М., 1974, 105 с.
5. Кузнецов А. П., Грязных А. В., Сажина Н. В. Физиология иммунной системы. – 2015.
6. Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика лихорадки Ку: Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 47 с.
7. Al-Hassani M. K. A. Serological detection of *Coxiella burnetii* chronic infection-phase 1 in serum of human and sheep at al-Qadisiyah province, Iraq //Al-Qadisiyah Journal Of Pure Science. – 2019. – Т. 24. – №. 1. – С. 13-20.
8. Pexara A., Solomakos N., Govaris A. Q fever and seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants //Veterinaria italiana. – 2018. – Т. 54. – №. 4. – С. 265-279.
9. Psaroulaki A. et al. In the Search of Potential Serodiagnostic Proteins to Discriminate Between Acute and Chronic Q Fever in Humans. Some Promising Outcomes //Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. – Т. 10.
10. Jatou K. et al. Development of a high throughput PCR to detect *Coxiella burnetii* and its application in a diagnostic laboratory over a 7-year period //New microbes and new infections. – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 6-12.
11. Sobotta K. et al. Interaction of *Coxiella burnetii* strains of different sources and genotypes with bovine and human monocyte-derived macrophages //Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2018. – Т. 7. – С. 543.
12. Kuley R, Kuijt E, Smits MA, Roest HJ, Smith HE, Bossers A. Genome Plasticity and Polymorphisms in Critical Genes Correlate with Increased Virulence of Dutch Outbreak-Related *Coxiella burnetii* Strains. *Front Microbiol.* 2017;8:1526. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01526>.
13. Kuley R., Smith H.E., Janse I., et al. First Complete Genome Sequence of the Dutch Veterinary *Coxiella burnetii* Strain NL3262, Originating from the Largest Global Q Fever Outbreak, and Draft Genome Sequence of Its Epidemiologically Linked Chronic Human Isolate NLhu3345937 // *Genome Announc.* 2016. Vol.4, N2. P. e00245-16.
14. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Родионов И.Н., Шпынов С.Н. О средствах формального анализа строя нуклеотидных цепей // *Математическая биология и биоинформатика.* 2013. Т. 8, № 1. С. 373–397. doi: 10.17537/2013.8.373
15. Национальный эпиднадзор за острой и хронической лихорадкой Ку – США, 2008–2017 гг. Черри С.К., Николс Хейтман К., Бестфул Н.К., Керш Г.Дж. *Зоонозы в общественном здравоохранении.* 2022 март; 69(2): 73-82.
16. Клинические рекомендации по лечению Ку-лихорадки | Ку-лихорадка | Центры по контролю и профилактике заболеваний ((cdc.gov)
17. Лихорадка Ку у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов. Россия, 2014 год

18. Million M, Thuny F, Richet H, et al: Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis* 10(8):527-35, 2010. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70135-3. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20637694.
19. Химиотерапия и химиопрофилактика риккетсиозов и Ку лихорадки на современном этапе. Э. А. ЯКОВЛЕВ, Е. П. ЛУКИН, С. В. БОРИСЕВИЧ - Антибиотики и химиотерапия, 2011, 56
20. Wielders CC, Wuister AM, de Visser VL, de Jager-Leclercq MG, Groot CA, Dijkstra F, Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands. *PLoS ONE*. 2014;9:e91764. DOI PubMed Google Scholar
21. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege JL, Maurin M, Raoult D. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Jan;30(1):115-190. doi: 10.1128/CMR.00045-16. PMID: 27856520; PMCID: PMC5217791.
22. España PP, Uranga A, Cillóniz C, Torres A. Ку-лихорадка (*Coxiella burnetii*). *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Август; 41(4):509-521. DOI: 10.1055/s-0040-1710594. Epub 2020 6 июля. PMID: 32629489.
23. Редден., Паркер К., Хендерсон С., Фури., Агню Л., Стенос Дж., Грейвс С., Гован Б., Нортон Р., Кетисан Н. Лихорадка Q - иммунный ответ и новые стратегии вакцинации. *Будущая микробиол.* 2023 Ноябрь;18:1185-1196. DOI: 10.2217/FMB-2023-0117. Epub 2023 18 октября. PMID: 37850346.
24. Тиссо-Дюпон Х., Рауль Д. Ку-лихорадка. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Sep.; 22(3):505-14, ix. DOI: 10.1016/j.idc.2008.03.002. PMID: 18755387.
25. Лубова В. А., Леонова Г. Н. Ку-лихорадка-природно-очаговый зооноз //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 97-101.
26. Крамарь Л. В., Невинский А. Б., Каплунов К. О. Лихорадка Ку //Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – №. 2. – С. 35-40.
27. Попов С. Ф. и др. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КУ-ЛИХОРАДКИ //Вестник Ивановской медицинской академии. – 2023. – Т. 28. – №. 3. – С. 63-65.
28. Вяжевич А.Н., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Кузнецова В.Г., Позднякова Л.Л., Бондаренко Е.И., Ульянова Я.С., Колпакова Т.А., Поддубная Л.В. К ранней диагностике Ку-лихорадки (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;(2):138 <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-2-138-149>