

К ранней диагностике Ку-лихорадки (обзор литературы)

А.Н. Вяжевич^{1, 2}, Е.И. Краснова¹, Н.И. Хохлова¹, В.В. Проворова¹, В.Г. Кузнецова¹,
Л.Л. Позднякова², Е.И. Бондаренко³, Я.С. Ульянова^{1, 2}, Колпакова Т.А.¹, Поддубная Л.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

³ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре на основании данных литературы представлены современные сведения о широком спектре клинических проявлений Ку-лихорадки, а также о лабораторных методах диагностики заболевания. Ку-лихорадка является природно-очаговым заболеванием с многообразием путей передачи ее возбудителя – *Coxiella burnetii*. Основными переносчиками коксиелл являются иксодовые клещи, в антропоургических очагах их прокормителями являются домашние и сельскохозяйственные животные. Наличие очагов Ку-лихорадки в Новосибирской области установлено еще в 90-х годах прошлого века, однако лабораторная диагностика в течение двух последних десятилетий не проводилась. В связи с полиморфизмом клинической симптоматики болезнь не имеет патогномичных признаков. Основными проявлениями острой Ку-лихорадки являются лихорадка, миалгии, пневмония. Подтверждение диагноза возможно только при выявлении генетических и серологических маркеров возбудителя *Coxiella burnetii*, что позволяет дифференцировать Ку-лихорадку от других инфекций и своевременно назначить необходимую терапию.

Ключевые слова: Ку-лихорадка, коксиеллез, эпидемиология, клиническая картина, диагностика.

Образец цитирования: 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;7(2):138-149. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-138-149

Revisiting the early diagnosis of Q fever (literature review)

A.N. Vyazhevich^{1, 2}, E.I. Krasnova¹, N.I. Khokhlova¹, V.V. Provorova¹, V.G. Kuznetsova¹,
L.L. Pozdnyakova², E.I. Bondarenko³, Ya.S. Ulyanova^{1, 2}, Kolpakova T.A.¹, Poddubnaya L.V.¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Infectious Disease Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

³State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Novosibirsk region, Koltsovo village, Russia

ABSTRACT

Based on literature data, the review presents current information on a wide range of clinical manifestations of Q fever, as well as on laboratory methods for diagnosing the disease. Q fever is a zoonotic disease with a variety of transmission routes of its pathogen – *Coxiella burnetii*. The main carriers of coxiellas are ixodid ticks; in anthropogenic foci their hosts are domestic and livestock animals. The Q fever foci in the Novosibirsk region were found back in the 90s of the last century, however, laboratory diagnostics was not performed over the past two decades. Due to the polymorphism of clinical symptoms, the

Поступила в редакцию 05.11.2022
Прошла рецензирование 09.11.2022
Принята к публикации 29.11.2022

Автор, ответственный за переписку
Кузнецова Вера Гавриловна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: ver477@mail.ru

Received 05.11.2022
Revised 09.11.2022
Accepted 29.11.2022

Corresponding author
Vera G. Kuznetsova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: ver477@mail.ru

disease has no pathognomonic signs. The main manifestations of acute Q fever are fever, myalgias, pneumonia. Confirmation of the diagnosis is possible only if genetic and serological markers of the causative agent *Coxiella burnetii* are identified, which makes it possible to differentiate Q fever from other infections and prescribe appropriate therapy in a timely manner.

Keywords: Q fever, coxiellosis, epidemiology, clinical picture, diagnosis.

Citation example: Vyazhevich A.N., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Kuznetsova V.G., Pozdnyakova L.L., Bondarenko E.I., Ulyanova Ya.S., Kolpakova T.A., Poddubnaya L.V. Revisiting the early diagnosis of Q fever (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(2):138-149. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-2-138-149

Ку-лихорадка – острая природно-очаговая зоонозная инфекционная болезнь с разнообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся развитием распространенного ретикулоэндотелиоза. Заболеванию свойственны лихорадка, интоксикация, поражение органов дыхания и других систем, в отдельных случаях – склонность к затяжному и хроническому течению [1, 2].

Возбудитель Ку-лихорадки – *Coxiella (C.) burnetii*. До 90-х годов прошлого века этот инфекционный агент относили к риккетсиям из-за трансмиссивной передачи возбудителя членистоногими и внутриклеточного размножения в органах-мишенях [3]. В настоящее время после расшифровки генома *C. burnetii* определяется как представитель класса *Gammaproteobacteria*, семейства *Coxiellaceae*, порядка *Legionellales* (II группа патогенности), в который входят легионеллы. Коксии обладают высокой инвазивностью, проникают через неповрежденные слизистые оболочки и микротравмы кожи. Они высоко вирулентны для человека, инфицирующая доза может составлять менее 10 клеток [2].

Первое в мире клиническое описание инфекции сделал в 1937 г. Э. Деррик, который сообщил о *C. burnetii* при расследовании вспышки фебрильных заболеваний среди рабочих скотобоен в Брисбене (Квинсленд, Австралия) и предложил название «Ку-лихорадка» [4]. Первый в США случай Ку-лихорадки выявлен у сотрудника института, культивировавшего инфекционный агент, выделенный Х.Р. Кохом у морских свинок, зараженных образцом клеща [5]. В 40-х годах XX в. описаны вспышки в Северной и Южной Америке [6] и Европе среди союзных войск во время Второй мировой войны [7]. Ку-лихорадка считалась острым заболеванием, вызывающим вспышки лихорадки и пневмонии.

В 50–70-е годы XX в. Ку-лихорадка описывалась и как хроническая персистирующая инфекция с длительной лихорадкой [8], подострым

Q fever is an acute zoonotic infectious disease with a variety of pathogen transmission mechanisms, characterized by the development of extensive reticulosis. The disease is characterized by fever, intoxication, the respiratory tract and other systems' lesions, and in some cases, a tendency to a protracted and chronic course [1, 2].

The causative agent of Q fever is *Coxiella (C.) burnetii*. Until the 90s of the last century, this infectious agent was referred to as *Rickettsia* due to the vector-borne transmission of the pathogen by arthropods and intracellular growth in target organs [3]. At present, after sequencing the genome of *C. burnetii*, it is defined as a representative of the *Gammaproteobacteria* class, *Coxiellaceae* family, *Legionellales* order (risk group 2), which includes legionellas. Coxiellas are highly invasive, penetrating through intact mucous membranes and microtraumas of the skin. They are highly virulent for humans, the infective dose can be less than 10 cells [2].

The world's first clinical description of the infection was given in 1937 by E. Derrick, who reported on *C. burnetii* while investigating an outbreak of febrile diseases among slaughterhouse workers in Brisbane (Queensland, Australia) and proposed the name “query fever,” or Q fever [4]. The first case of Q fever in the United States was in an employee of the institute which was involved in the cultivation of an infectious agent, isolated by H.R. Koch from guinea pigs infected with a tick [5]. In the 40s of the XX century, the outbreaks were described in North and South America [6], and Europe among allied forces during World War II [7]. Q fever was considered an acute illness that caused outbreaks of fever and pneumonia.

In the 50–70s of the XX century, Q fever has also been described as a chronic persistent infection with prolonged fever [8], subacute endocarditis with negative blood cultures and high titers of antibodies against *C. burnetii* phase I antigens, bacteria were isolated from the aortic valve of guinea pigs [9]. The presence of phase I antibodies in the absence of clin-

эндокардитом с отрицательным результатом посева крови и высоким уровнем антител к антигенам возбудителя Ку-лихорадки фазы I; бактерии выделены из образца аортального клапана морских свинок [9]. Наличие антител фазы I при отсутствии клинических признаков является признаком «персистирующей инфекции в прошлом» [10]. Группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по риккетсиозам установила серологическое пороговое значение титров антител фазы I на уровне 1:200 для диагноза «эндокардит Ку-лихорадки» и его синонима «хроническая Ку-лихорадка».

По данным ВОЗ Ку-лихорадка выявляется повсеместно. В США ежегодно регистрируется около 200 случаев заболевания с тенденцией к постоянному увеличению их числа. Похожая ситуация отмечается в Болгарии, Франции и Германии. Во время вспышки в Нидерландах в 2007–2011 гг. число зарегистрированных случаев первичной Ку-лихорадки среди людей достигло 4108 [11].

В РФ Ку-лихорадка регистрируется с 1957 г. По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии в 1957–2019 годах верифицировано 13 836 случаев при показателе заболеваемости 0.1 на 100 тыс. населения, что говорит о спорадической ситуации. Данную инфекцию регистрируют более чем в 50 административных округах. В 2000–2019 годах Ку-лихорадка выявлялась преимущественно в Южном федеральном округе, прежде всего – в Астраханской области [8]. Наличие антропоургических очагов Ку-лихорадки в Новосибирской области установлено еще в 90-х годах прошлого столетия, но должного внимания ее лабораторной диагностике не уделялось [12].

Наиболее часто заражение людей происходит прямо или опосредованно от сельскохозяйственных животных. Ведущее значение имеют воздушно-пылевой путь передачи инфекции вследствие высокой устойчивости возбудителя во внешней среде и контактный, меньшее – алиментарный. Трансмиссивный путь передачи является редким [2].

МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КУ-ЛИХОРАДКИ

Клиническая картина Ку-лихорадки зависит от вирулентности инфекционного штамма *C. burnetii* и факторов риска у инфицированного пациента. Болезнь протекает в острой форме в 40–60 % случаев либо бессимптомно [13]. С острой формой госпитализируют от 2 до 20 %

ical signs is an indication of past persistent infection [10]. The Consultation on the Laboratory Diagnosis of Rickettsial Diseases of the World Health Organization (WHO) has established a serologic cut-off for phase I antibodies titers at 1:200 for the diagnosis of Q fever endocarditis and its synonym, chronic Q fever.

According to WHO, Q fever is detected everywhere. In the United States, about 200 cases of the disease are registered annually with a tendency to a constant increase in their number. A similar situation is observed in Bulgaria, France and Germany. During the outbreak in 2007–2011 in the Netherlands, the number of reported cases of primary Q fever among humans has reached 4108 [11].

Q fever has been registered in the Russian Federation since 1957. According to the Federal Hygiene and Epidemiology Center, 13 836 cases were verified in 1957–2019 with an incidence rate of 0.1 per 100 000 population, which indicates a sporadic situation. This infection is registered in more than 50 administrative districts. In 2000–2019, Q fever was detected mainly in the Southern Federal District, primarily in the Astrakhan region [8]. The anthropogenic foci of Q fever in the Novosibirsk region were revealed as early as the 90s of the last century, but due attention was not paid to its laboratory diagnostics [12].

Most often, the infection of humans occurs directly or indirectly from livestock animals. The leading role is played by air-dust transmission due to the high resistance of the pathogen in the external environment, as well as percutaneous transmission, less one – alimentary transmission. Vector-borne transmission is rare [2].

VARIETY OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF Q FEVER

The clinical picture of Q fever depends on the virulence of a *C. burnetii* strain and the risk factors of an infected patient. The disease proceeds in an acute form in 40–60% of cases or is asymptomatic [13]. With an acute form, from 2 to 20% of patients are hospitalized [14]. In 0.5–10% of immunocompromised individuals, a chronic form develops, often bypassing the acute stage of the disease, in the form of endocarditis with the lesions of the heart valves [15].

The latency period lasts from 2 to 60 days, averaging 19–21 days [16]. The most common acute form of infection occurs in the form of a flu-like syndrome: it begins acutely, with the fever rising up to 39–40°C, with chills, diffuse headache, dry cough, weakness, low appetite and sleep disturbances.

заболевших [14]. У 0.5–10 % иммунокомпрометированных лиц развивается хроническая форма, нередко минуя острую стадию болезни, в виде эндокардита с поражением клапанов сердца [15].

Инкубационный период длится от 2 до 60 сут, в среднем – 19–21 сут [16]. Наиболее часто острая форма инфекции протекает в виде гриппоподобного синдрома: начинается остро, с подъема температуры тела до 39–40 °С, с ознобом, диффузной головной болью, сухим кашлем, слабостью, снижением аппетита и нарушением сна. Пациенты жалуются на миалгии, боль в суставах и глазных яблоках. Отмечают также головокружение, тошноту, рвоту, носовые кровотечения. Ведущие симптомы – лихорадка, головная боль, миалгия. Реже болезнь развивается медленно с ощущением дискомфорта, легкого недомогания; появляются потливость, слабость, головная боль, температура повышается до 37.5–38.5 °С. В отсутствии лечения лихорадка длится 8–14 сут, у трети пациентов – 3–7 сут, может сохраняться до 3 нед, носит ремиттирующий характер. Снижение температуры тела проходит по типу ускоренного лизиса в течение 2–4 сут, реже критически.

В последующие дни болезни к неспецифическим симптомам присоединяются признаки поражения различных органов, в частности, в 8–32 % случаев – пневмония [17]. Пациенты жалуются на боль и чувство стеснения в груди, кашель, чаще сухой, иногда одышку. Объективно отмечается притупление перкуторного звука, при аускультации – жесткое дыхание, сухие или влажные хрипы. Рентгенологическая картина в легких варьирует и не имеет каких-либо особенностей, позволяющих установить ее коксиеллезное происхождение и отличить от поражения легких другой этиологии, что позволяет относить такое поражение легких к атипичной пневмонии [14]. Снижается прозрачность альвеол, усиливается прикорневой бронхиальный рисунок, появляются затемнения в виде отдельных очагов округлой формы с нерезкими контурами различной плотности. Возможен сухой и экссудативный плеврит. Полное рентгенологическое разрешение процесса часто наступает лишь через 6 мес после начала болезни. Как правило, пневмония чаще возникает у пожилых людей при наличии у них иммунодефицита и сопутствующих заболеваний [18].

Прогноз при пневмонии, вызванной *C. burnetii*, обычно благоприятный, с исчезновением симптомов в течение 30 дней. В качестве осложнения в 1 % случаев, что установлено во время

Patients complain of myalgias, pain in joints and eyeballs. Dizziness, nausea, less often – vomiting, nosebleed are also noted. Leading symptoms are fever, headache, myalgia. Less commonly, the disease develops slowly with a general feeling of malaise, being unwell; sweating, weakness, headache appear, body temperature is going up to 37.5–38.5 °C. In the absence of treatment, fever lasts 8–14 days, in a third of patients it lasts for 3–7 days, persisting for up to 3 weeks, and has remitting character. A decrease in body temperature proceeds by the type of accelerated lysis within 2–4 days, less often the defervescence occurs by crisis.

In the following days of illness, nonspecific symptoms are accompanied by signs of damage to various organs, in particular, pneumonia in 8–32% of cases [17]. Patients complain of pain and tightness in the chest, cough, often dry, sometimes shortness of breath. Objectively, dullness of percussion sound is noted, lung auscultation reveals harsh breathing, dry or fine moist rales. The X-ray picture of the lungs varies and does not have any features that make it possible to establish its relation to *Coxiella* and distinguish it from lung damage of another origin, which makes it possible to attribute such lung damage to atypical pneumonia [14]. The X-ray translucency of the alveoli decreases, the accentuated hilar bronchovascular pattern is observed, haziness appears in the form of solitary foci of a rounded shape with blurred contours, and of various density. Dry and exudative pleurisy is possible. Complete radiological resolution of the process often occurs only 6 months following the onset of the disease. As a rule, pneumonia develops more often in older people with immunodeficiency and concomitant diseases [18].

The prognosis for *C. burnetii* pneumonia is usually favorable, with disappearing of symptoms within 30 days. As a complication, in 1% of cases, which was revealed during an outbreak in the Netherlands, the respiratory distress syndrome may develop [19]. Fatal outcome was more common in patients with comorbidities.

Often, patients have hepato- and splenomegaly. Hepatitis is also characteristic of acute Q fever. It is more common than pneumonia in endemic countries, such as Spain [20], Taiwan [21], etc. Cytolysis is accompanied by fever, chills and headache, anorexia, vomiting, sometimes diarrhea and pain on palpation of the liver. Jaundice in severe hepatitis in Taiwan occurred in 37% of cases. Patients with jaundice experienced a longer duration of fever after initiation of antibiotic therapy compared with patients without jaundice. Liver biopsy reveals granuloma-

вспышки инфекции в Нидерландах, может развиться респираторный дистресс-синдром [19]. Летальный исход чаще отмечался у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Нередко у больных наблюдается гепато- и спленомегалия. Гепатит также характерен для острой Ку-лихорадки. Он чаще, чем пневмония, встречается в эндемичных странах, таких как Испания [20], Тайвань [21] и др. Синдром цитолиза сопровождается лихорадкой, ознобом и головной болью, анорексией, рвотой, иногда диареей и болью при пальпации печени. Желтуха при тяжелом гепатите на Тайване встречалась в 37 % случаев. У пациентов с желтухой наблюдалась более длительная лихорадка после начала антибактериальной терапии, по сравнению с пациентами без желтухи. При биопсии печени обнаруживают гранулематозный гепатит и острый холангит без гранулемы [22]. Прогноз при остром гепатите, вызванном *C. burnetii*, благоприятный, смертельные случаи из-за печеночной недостаточности редки.

Острый перикардит встречается в 1 % случаев Ку-лихорадки [23]. Тяжесть случаев перикардита различна, возможна опасная для жизни тампонада. Острый миокардит представляет собой редкую форму первичной инфекции [24], составляет от 0.5 до 1 % всех случаев Ку-лихорадки. Летальный исход отмечен у 7 из 23 больных (30 %), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе коксиеллезного миокардита [25]. Острая Ку-лихорадка должна учитываться при диагностике острого миокардита, поскольку антибактериальная терапия может значительно улучшить прогноз при данной потенциально фатальной локализации.

Эндокардит, вызванный *C. burnetii*, до сих пор считается проявлением хронической Ку-лихорадки, которая возникает в 2–10 % случаев после острой стадии [26]. В 60–70 % случаев коксиеллезный эндокардит затрагивал аортальный или митральный клапаны, иногда оба, с развитием соответствующих симптомов и сердечной недостаточности. Имеются сообщения о случаях эндокардита у 9 пациентов, у которых вегетации локализовались на аортальном клапане. Помимо симптомов эндокардита, у них отмечены лихорадка, пневмония или гепатит. В катамнезе один пациент умер спустя 15 мес после успешного лечения первичной Ку-лихорадки от инфаркта брыжейки, у 6 развился персистирующий эндокардит, вызванный *C. burnetii*. Предикторами Ку-лихорадки с поражением клапанов сердца у данных больных оказались иммуносупрессия и

tous hepatitis and acute cholangitis without granuloma [22]. The prognosis in acute *C. burnetii* hepatitis is favorable, and deaths due to liver failure are rare.

Acute pericarditis occurs in 1% of cases of Q fever [23]. The severity of cases of pericarditis varies, and life-threatening tamponade is possible. Acute myocarditis is a rare form of primary infection [24], accounting for 0.5 to 1% of all cases of Q fever. Fatal outcome was noted in 7 out of 23 patients (30%), which indicates an unfavorable prognosis of myocarditis caused by *Coxiella* [25]. Acute Q fever should be considered in the diagnosis of acute myocarditis, as antibiotic therapy can significantly improve the prognosis for this potentially fatal localization.

Endocarditis caused by *C. burnetii* is still considered a manifestation of chronic Q fever, which occurs in 2–10% of cases after the acute stage [26]. In 60–70% of cases, *C. burnetii* endocarditis affected the aortic or mitral valves, sometimes both, with the development of corresponding symptoms and heart failure. There are reports of cases of endocarditis in 9 patients with aortic valve vegetations. In addition to symptoms of endocarditis, they had fever, pneumonia or hepatitis. During the follow-up, one patient died 15 months after successful treatment of primary Q fever from mesenteric infarction, and in 6 patients the persistent endocarditis caused by *C. burnetii* developed. Immunosuppression and high IgG aCL levels (>100 IgG phospholipid units) were Q fever predictors with lesions of the heart valves in these patients. The pathophysiological mechanisms of this process are that the primary *C. burnetii* infection causes an increased production of autoantibodies, including IgG aCL, which leads to autoimmune damage to the heart valves [27]. The prognosis for *C. burnetii* endocarditis has improved significantly due to earlier diagnosis and appropriate antibiotic combination therapy.

Neurological involvement in acute Q fever is observed alone or in combination with other organs affection. Meningoencephalitis (1%) is a severe and sometimes the only manifestation of the disease followed by meningitis (0.8%) and peripheral myelitis [28]. The treatment included fluoroquinolones that cross the blood-brain barrier. Post-infectious neurological symptoms associated with immune disorders, such as peripheral sensory neuropathy, or Guillain-Barré syndrome [29], have been described, for which corticosteroid treatment is effective.

Skin lesions are rare clinical manifestations in patients with acute Q fever. The incidence of exanthema has been reported from 1% in the Netherlands [19] to 9% in Israel [30]. Rash is mainly represented

высокие уровни IgG aCL (>100 фосфолипидных единиц IgG). Патофизиологические механизмы данного процесса заключаются в том, что первичная инфекция *C. burnetii* вызывает резко выраженную секрецию аутоантител, включая IgG aCL, что приводит к аутоиммунным поражениям клапанов сердца [27]. Прогноз эндокардита, вызванного *C. burnetii*, значительно улучшился благодаря более ранней диагностике и соответствующей комбинированной терапии антибиотиками.

Неврологические поражения при острой Ку-лихорадке наблюдаются отдельно или в сочетании с поражением других органов. Менингоэнцефалит (1 %) является тяжелым и иногда единственным проявлением заболевания, за которым по частоте следуют серозный менингит (0.8 %) и периферический миелит [28]. В лечении используются фторхинолоны, проникающие через гематоэнцефалический барьер. Описаны постинфекционные неврологические симптомы, связанные с иммунными нарушениями, такие как периферическая сенсорная невропатия, или синдром Гийена-Барре [29], при котором эффективно лечение кортикостероидами.

Поражение кожи относится к редким клиническим проявлениям у пациентов с острой Ку-лихорадкой. Сообщалось о частоте появления экзантемы от 1 % в Нидерландах [19] до 9 % в Израиле [30]. Сыпь в основном представлена макуло-папулезными или везикулезными элементами, а иногда и пурпурой [31]. Имеются сообщения о случаях узловатой эритемы [32].

Описаны единичные случаи острой Ку-лихорадки с поражением шейных, подмышечных, медиастинальных, брюшных или паховых лимфатических узлов, ассоциированным с лихорадкой, головной болью, пневмонией или гепатитом. У одного пациента с острым лимфаденитом впоследствии диагностирована лимфома [33].

Биологические маркеры антигенной мимикрии часто присутствуют при Ку-лихорадке. Антитела против гладких мышц, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), а также антинуклеарные и антифосфолипидные антитела обнаружены во время острой фазы болезни [34]. M. Lefebvre et al. [35] сообщили о серии из семи случаев инфекции *C. burnetii*, которые при начальных проявлениях можно было спутать с синдромом Гудпасчера, болезнью Крона, болезнью Стилла, ревматической полимиалгией, узелковым полиартериитом, эссенци-

by maculopapular or vesicular elements, and sometimes purpura [31]. There are reports about cases of erythema nodosum [32].

Some cases of acute Q fever with involvement of the cervical, axillary, mediastinal, abdominal or inguinal lymph nodes associated with fever, headache, pneumonia, or hepatitis have been described. One patient with acute lymphadenitis was subsequently diagnosed with lymphoma [33].

Biological markers of antigenic mimicry are often present in Q fever. Anti-smooth muscle antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), as well as antinuclear and antiphospholipid antibodies have been revealed during the acute phase of the disease [34]. M. Lefebvre et al. [35] reported a series of seven cases of *C. burnetii* infection, the initial presentation of which could be confused with Goodpasture's syndrome, Crohn's disease, Still's disease, polymyalgia rheumatica, polyarteritis nodosa, essential type II cryoglobulinemia, and giant cell arteritis. The literature presents data on cases of Q fever both mimicking exacerbations of systemic lupus erythematosus, and complicated by thrombophlebitis with positive antiphospholipid antibodies in blood tests [27, 36].

The most common sequela of the acute stage of coxiellosis is post-infectious fatigue which is manifested by increased tiredness, sleep disturbances, headache, hyperesthesia, irritability, excessive sweating, dizziness, persisting from 1 to 6–12 months, less often up to 2 years [13].

Thus, Q fever is not characterized by a typical form of the disease that distinguishes it from other disorders, and there are no pathognomonic signs. It has a wide range of clinical manifestations, which is characteristic of many infectious diseases of various etiologies.

DIAGNOSTICS OF Q FEVER

Due to the polymorphism, the clinical diagnosis of Q fever is difficult and is possible only in endemic foci when there is unfavorable epidemiological situation. Differential diagnosis is carried out with influenza, typhus and typhoid fever, brucellosis, ornithosis, anicteric leptospirosis, sepsis, pneumonia of various etiologies. According to the guidelines, the diagnosis of Q fever can be confirmed by any of the following methods: serological, molecular genetic, microbiological [37].

The main methods for diagnosis of coxiellosis are the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR). There are few laboratories able to confirm the disease serologically. Most often, seroconversion

альной криоглобулинемией II типа и гигантоклеточным артериитом. В литературе представлены данные о случаях Ку-лихорадки, имитирующих обострения системной красной волчанки, об осложненных тромбозом форм с положительными антифосфолипидными антителами в анализах крови [27, 36].

Наиболее частым последствием острой стадии коксиеллеза является постинфекционная астения. Ее симптомы проявляются повышенной утомляемостью, нарушением сна, головной болью, гиперестезией, раздражительностью, повышенной потливостью, головокружением, сохраняются от 1 до 6–12 мес, реже до 2 лет [13].

Таким образом, для Ку-лихорадки не характерна типичная, отличающая ее от других, форма заболевания, отсутствуют патогномические признаки. Ей присущ широкий спектр клинических проявлений, который характерен для многих инфекционных болезней разной этиологии.

ДИАГНОСТИКА КУ-ЛИХОРАДКИ

В связи с полиморфизмом симптомов клиническая диагностика Ку-лихорадки затруднительна и возможна только в эндемичных очагах при наличии эпидемического неблагополучия. Дифференциальную диагностику проводят с гриппом, сыпным и брюшным тифом, бруцеллезом, орнитозом, безжелтушным лептоспирозом, сепсисом, пневмонией различной этиологии. Согласно нормативной документации, подтвердить диагноз Ку-лихорадки можно любым из существующих методов: серологическим, молекулярно-генетическим, микробиологическим [37].

Основными методами специфической диагностики коксиеллеза являются иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Лаборатории, способные серологически подтвердить болезнь, немногочисленны. Чаще всего сероконверсия происходит к 7–15-м суткам после заражения. Реакция агглютинации (РА) использовалась в первые 30–40 лет после открытия коксиеллеза как нового заболевания, затем РА в сочетании с реакцией связывания комплемента (РСК). С 80-х годов XX в. появился более чувствительный метод иммунофлуоресценции (метод флуоресцирующих антител – МФА) в непрямом варианте (НМФА), иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA) [13]. В зависимости от того, к антигенам какой фазы (I или II) определяются в ИФА антитела, делаются выводы относительно острой или хрониче-

скается по 7–15-й день после инфекции. The agglutination test (AT) was used in the first 30–40 years after the discovery of coxiellosis as a new disease, then the AT was used in combination with the complement fixation test (CFT). In the 80s of the XX century, a more sensitive indirect immunofluorescence assay (fluorescent antibody test, FAT) appeared in its indirect version (indirect FAT), and enzyme immunoassay (EIA, ELISA) [13] came into use. Depending on the fact, to antigens of which phase (I or II) the antibodies are determined using ELISA, conclusions are drawn regarding the acute or chronic form of the disease. Acute Q fever is characterized by an increased IgG antibodies against phase II antigens of *C. burnetii* at a titer of 1:100 to 1:800. IgM have less diagnostic value in both acute (at a titer of 1:25–1:50) and chronic Q fever, since they have low specificity. If IgG antibodies against phase I antigens appear at a titer of 1:800–1:1600 and IgA antibodies against phase I antigens at a titer of 1:50, they are considered as evidence of chronicity. The IgG antibodies level at a titer of 1:50 is a sign of past *C. burnetii* infection, 6 months – 5 years before testing. As for the enzyme immunoassay (EIA), the IgM antibodies at a titer of 1:400 and IgG antibodies at a titer 1:200 are taken as the minimum cut-off levels for antibodies in human blood serum [38]. Due to the similarity of the antigenic structure of *C. burnetii* with bacteria of the genera *Legionella* and *Bartonella* in serodiagnosis, nonspecific serological cross-reactions are possible, while PCR allows to promptly perform a test with a high level of reliability of the results to identify the pathogen in various bioassays.

Amplification methods are aimed at the detection of *C. burnetii* DNA; genes encoding various bacterial proteins and promoters (non-transcribed regions) are used as targets, regardless of viability of the pathogen. The most widely used methods are PCR and real-time PCR (RT-PCR). Detection of *C. burnetii* is carried out by using various biological specimens from heart valves, vascular aneurysm, liver, breast milk, placenta, fetal tissues and amniotic fluid, blood; and for sanitary and hygienic control – specimens of food, water, etc. [12].

The RT-PCR method has the advantages of simultaneous detection and quantitative assessment of the pathogen in a sample, as well as higher sensitivity and specificity, and a short period of obtaining the result. Currently, for various scientific and practical tasks related to the detection of *C. burnetii* by using RT-PCR, various genes are used as targets for primers, while the *IS1111* transposase gene remains the most frequently used diagnostic target [12, 38].

ской формы заболевания. Для острой формы Ку-лихорадки характерно повышенное содержание IgG к антигенам II фазы в титре от 1:100 до 1:800. IgM имеют меньшее диагностическое значение как при острой (в титре 1:25 – 1:50), так и при хронической форме заболевания, поскольку обладают низкой специфичностью. Если появляются антитела IgG к антигенам I фазы в титрах 1:800 – 1:1600 и антитела IgA к антигенам фазы I в титре 1:50, их расценивают как свидетельство хронизации. Уровень IgG-антител в титре 1:50 является признаком «встречи» с возбудителем в прошлом, за 6 мес – 5 лет до момента исследования. В ИФА за минимальный диагностический уровень антител в сыворотке крови человека принят титр 1:400 IgM и 1:200 IgG-антител [38]. Из-за схожести антигенной структуры *C. burnetii* с бактериями родов *Legionella* и *Bartonella* при серологических исследованиях возможны неспецифические перекрестные реакции, тогда как метод ПЦР позволяет оперативно провести исследование с высоким уровнем достоверности результатов по выявлению возбудителя в различных биопробах.

Амплификационные методы направлены на детекцию ДНК *C. burnetii*, в качестве мишеней используются гены, кодирующие различные бактериальные белки и промоторы (нетранскрибируемые регионы) вне зависимости от жизнеспособности возбудителя. Наиболее широко применяются методы ПЦР и ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Детекция *C. burnetii* осуществляется в различных биологических образцах: материале из сердечных клапанов, сосудистой аневризмы, биоптате печени, молоке, плаценте, тканях плода и плодной жидкости, крови и для санитарно-гигиенического контроля – в образцах продуктов питания, пробах воды и др. [12].

Метод ПЦР-РВ обладает преимуществами одновременной детекции и количественной оценки возбудителя в образце, а также более высокой чувствительностью и специфичностью, коротким периодом получения результата исследования. В настоящее время для различных научных и практических задач, связанных с определением *C. burnetii* в материале с помощью ПЦР-РВ, в качестве мишени для праймеров используются различные гены, при этом ген

Since the 2000s, the Q fever laboratory diagnostics has not been performed in the Novosibirsk region for 18 years due to the lack of diagnostic kits. Thanks to the use of a comprehensive approach with the use of RT-PCR and EIA in the detection of clinical samples obtained from 9 patients with fever and suspected tick-borne infections, Bondarenko et al. in 2018 managed to confirm the diagnosis of Q fever, and also, taking into account the vector-borne route of transmission, to suggest, in addition to anthropogenic, the presence of natural foci of coxiellosis in the Novosibirsk region [12]. Further research in this direction is necessary to differentiate Q fever from other infections and timely adequate therapy, which will avoid chronic disease and disability of patients.

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

транспозазы *IS1111* неизменно остается наиболее часто используемой диагностической мишенью [12, 38].

Начиная с 2000-х годов в Новосибирской области на протяжении 18 лет диагностика Ку-лихорадки не проводилась из-за отсутствия диагностикумов. Благодаря использованию комплексного подхода с применением ПЦР-РВ и ИФА в анализе клинических образцов, полученных от 9 больных с лихорадкой и подозрением на клещевые инфекции, Е.И. Бондаренко и соавт. в 2018 г. удалось подтвердить диагноз Ку-лихорадки, а также с учетом трансмиссивного пути передачи предположить, помимо антропоургических, наличие природных очагов коксиеллеза в Новосибирской области [12]. Проведение дальнейших исследований в данном направлении необходимо для дифференциации Ку-лихорадки от других инфекций и своевременной адекватной терапии, что позволит избежать хронизации болезни и инвалидизации пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O. et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change // Clin. Microbiol. Rev. 2017;30(1):115-190. DOI: 10.1128/CMR.00045-16.

REFERENCES

1. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O. et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin. Microbiol. Rev. 2017;30(1):115-190. DOI: 10.1128/CMR.00045-16.

2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1104 с. (Серия: Национальные руководства).
3. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В. Учение о риккетсиях и риккетсиозах // Бюл. СО РАМН. 2011;31(4):86-92.
4. Derrick E.H. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation // Rev. Infect. Dis. 1983;5(4):790-800. DOI: 10.1093/ci-nids/5.4.790.
5. Davis G.E., Cox H.R. A filter-passing infectious agent isolated from ticks // Public Health Reports (1896-1970). 1938;53(52):2259-2282. DOI: 10.2307/4582746.
6. Beck M.D., Bell J.A. Q fever studies in Southern California; an epidemiological study of 300 cases // Public Health Reports (1896-1970). 1949;64(2):41-56. DOI: 10.2307/4586820.
7. Robbins F.C., Ragan C.A. Q fever in the Mediterranean area; report of its occurrence in Allied troops; clinical features of the disease // Am. J. Hyg. 1946;44:6-22. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119084.
8. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека (руководство для врачей). М.; СПб., 2002. 480 с.
9. Andrews P.S., Marmion B.P. Chronic Q fever. 2. Morbid anatomical and bacteriological findings in a patient with endocarditis // Br. Med. J. 1959;2(5158):983-988. DOI: 10.1136/bmj.2.5158.983.
10. Powell O.W., Stallman N.D. The incidence and significance of phase 1 complement-fixing antibody in Q fever // J. Hyg. (Lond.) 1962;60(3):359-364. DOI: 10.1017/S0022172400020477.
11. van Loenhout J.A., Paget W.J., Vercoulen J.H. et al. Assessing the long-term health impact of Q-fever in the Netherlands: a prospective cohort study started in 2007 on the largest documented Q-fever outbreak to date // BMC Infect. Dis. 2012;12:280. DOI: 10.1186/1471-2334-12-280.
12. Бондаренко Е.И., Филимонова Е.С., Краснова Е.И. и др. Случаи заболевания Ку-лихорадкой, выявленные у жителей Новосибирской области, госпитализированных с подозрением на инфекции, передаваемые клещами // Клин. лабораторная диагностика. 2021;66(4):229-236. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-229-236.
13. Лукин Е.П., Мищенко О.А., Борисевич С.В. Лихорадка Ку в XXI в.: материал для подготовки лекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019;8(4):62-77. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14009.
14. Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л. и др. Особенности серопревалентности к *Coxiella burnetii* у больных бруцеллезом, проживающих на энзоотической территории // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021;10(3):83-91. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-83-91.
15. Лубова В.А., Леонова Г.Н. Ку-лихорадка – природно-очаговый зооноз // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020;19(4):97-101. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-97-101.
16. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Особенности клинических проявлений кок-
2. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya. (2019). *Infectious Diseases: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 1104 p. (Series: National Guidelines). (In Russ.)
3. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samoilenko I.E., Reshetnikova T.A., Kumpan L.V. The theory of rickettsiae and rickettsioses. *Bulletin of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(4):86-92. (In Russ.)
4. Derrick E.H. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev. Infect. Dis.* 1983;5(4):790-800. DOI: 10.1093/ci-nids/5.4.790.
5. Davis G.E., Cox H.R. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. *Public Health Reports* (1896-1970). 1938;53(52):2259-2282. DOI: 10.2307/4582746.
6. Beck M.D., Bell J.A. Q fever studies in Southern California; an epidemiological study of 300 cases. *Public Health Reports* (1896-1970). 1949;64(2):41-56. DOI: 10.2307/4586820.
7. Robbins F.C., Ragan C.A. Q fever in the Mediterranean area; report of its occurrence in Allied troops; clinical features of the disease. *Am. J. Hyg.* 1946;44:6-22. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119084.
8. Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. (2002). *Human Rickettsiosis (Guide for Physicians)*. Moscow; St. Petersburg. 480 p. (In Russ.)
9. Andrews P.S., Marmion B.P. Chronic Q fever. 2. Morbid anatomical and bacteriological findings in a patient with endocarditis. *Br. Med. J.* 1959;2(5158):983-988. DOI: 10.1136/bmj.2.5158.983.
10. Powell O.W., Stallman N.D. The incidence and significance of phase 1 complement-fixing antibody in Q fever. *J. Hyg. (Lond.)* 1962;60(3):359-364. DOI: 10.1017/S0022172400020477.
11. van Loenhout J.A., Paget W.J., Vercoulen J.H. et al. Assessing the long-term health impact of Q-fever in the Netherlands: a prospective cohort study started in 2007 on the largest documented Q-fever outbreak to date. *BMC Infect. Dis.* 2012;12:280. DOI: 10.1186/1471-2334-12-280.
12. Bondarenko E.I., Filimonova E.S., Krasnova E.I. et al. Cases of Q fever detected in residents of the Novosibirsk region hospitalized with suspicion of infections transmitted by ticks. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(4):229-236. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-229-236. (In Russ.)
13. Lukin E.P., Mishchenko O.A., Borisevich S.V. Q fever: XXI century (lecture material). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2019;8(4):62-77. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14009. (In Russ.)
14. Ponomarenko D.G., Logvinenko O.V., Rakitina E.L. et al. Features of seroprevalence to *Coxiella burnetii* in patients with brucellosis living in an enzootic territory. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(3):83-91. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-83-91.
15. Lubova V.A., Leonova G.N. Q-fever – natural focal zoonosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4):97-101. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-97-101. (In Russ.)
16. Karpenko S.F., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. (2016). Features of clinical manifestations of coxiel-

- сиеллеза в Астраханской области // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М., 2016. 129 с.
17. Wielders C.C., Wuister A.M., de Visser V.L. et al. Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands // *PLoS One*. 2014;9(3):e91764. DOI: 10.1371/journal.pone.0091764.
18. Epelboin L., Chesnais C., Boullé C. et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score // *Clin. Infect. Dis.* 2012;55:67-74. DOI: 10.1093/cid/cis288.
19. Kampschreur L.M., Wegdam-Blans M.C., Thijsen S.F. et al. Acute Q fever related in-hospital mortality in the Netherlands // *Neth. J. Med.* 2010;68(12):408-413.
20. Espejo E., Gil-Díaz A., Oteo J.A. et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences // *Int. J. Infect. Dis.* 2014;26:162-164. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.06.016.
21. Chang K., Yan J.J., Lee H.C. et al. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2004;37(2):103-108.
22. Lee M., Jang J.J., Kim Y.S. et al. Clinicopathologic features of Q fever patients with acute hepatitis // *Korean J. Pathol.* 2012;46(1):10-14. DOI: 10.4132/KoreanJ-Pathol.2012.46.1.10.
23. Bautista-Hernández V., Gutierrez F., Ray V.G. Constrictive pericarditis due to *Coxiella burnetii* // *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(1):326-328. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01361-4.
24. Fournier P.E., Etienne J., Harle J.R., Habib G., Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* 2001;32(10):1440-1447. DOI: 10.1086/320159.
25. Carrascosa M.F., Pascual-Velasco F., Izquierdo G.R. et al. Acute Q fever myocarditis: thinking about a life-threatening but potentially curable condition // *Int. J. Cardiol.* 2012;158(1):e17-19. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.10.042.
26. Eldin C., Mailhe M., Lions C. et al. Treatment and prophylactic strategy for *Coxiella burnetii* infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study // *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e2810. DOI: 10.1097/MD.0000000000002810.
27. Million M., Thuny F., Bardin N. et al. Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever // *Clin. Infect. Dis.* 2016;62(5):537-544. DOI: 10.1093/cid/civ956.
28. Figueiredo C., Candeias F., Brito M.J. Aseptic meningitis caused by *Coxiella burnetii* // *Pediatr. Infect. Dis.* 2016;35(1):115. DOI: 10.1097/INF.0000000000000935.
29. Bernit E., Pouget J., Janbon F. et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature // *Arch. Intern. Med.* 2002;162(6):693-700. DOI: 10.1001/archinte.162.6.693.
30. Argov O., Weintraub M., Charach G. "Doughnut" granulomas from erythema nodosum in acute Q fever // *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10(3):241-242.
31. Herndon G., Rogers H.J. Multiple "doughnut" granulomas in *Coxiella burnetii* infection (Q fever) // *Blood*. 2013;122(18):3099. DOI: 10.1182/blood-2013-06-511063.
- losis in the Astrakhan region. In *Proceedings of the VIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation*. Moscow. 129 p. (In Russ.)
17. Wielders C.C., Wuister A.M., de Visser V.L. et al. Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands. *PLoS One*. 2014;9(3):e91764. DOI: 10.1371/journal.pone.0091764.
18. Epelboin L., Chesnais C., Boullé C. et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55:67-74. DOI: 10.1093/cid/cis288.
19. Kampschreur L.M., Wegdam-Blans M.C., Thijsen S.F. et al. Acute Q fever related in-hospital mortality in the Netherlands. *Neth. J. Med.* 2010;68(12):408-413.
20. Espejo E., Gil-Díaz A., Oteo J.A. et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;26:162-164. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.06.016.
21. Chang K., Yan J.J., Lee H.C. et al. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2004;37(2):103-108.
22. Lee M., Jang J.J., Kim Y.S. et al. Clinicopathologic features of Q fever patients with acute hepatitis. *Korean J. Pathol.* 2012;46(1):10-14. DOI: 10.4132/KoreanJ-Pathol.2012.46.1.10.
23. Bautista-Hernández V., Gutierrez F., Ray V.G. Constrictive pericarditis due to *Coxiella burnetii*. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78(1):326-328. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01361-4.
24. Fournier P.E., Etienne J., Harle J.R., Habib G., Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2001;32(10):1440-1447. DOI: 10.1086/320159.
25. Carrascosa M.F., Pascual-Velasco F., Izquierdo G.R. et al. Acute Q fever myocarditis: thinking about a life-threatening but potentially curable condition. *Int. J. Cardiol.* 2012;158(1):e17-19. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.10.042.
26. Eldin C., Mailhe M., Lions C. et al. Treatment and prophylactic strategy for *Coxiella burnetii* infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e2810. DOI: 10.1097/MD.0000000000002810.
27. Million M., Thuny F., Bardin N. et al. Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever. *Clin. Infect. Dis.* 2016;62(5):537-544. DOI: 10.1093/cid/civ956.
28. Figueiredo C., Candeias F., Brito M.J. Aseptic meningitis caused by *Coxiella burnetii*. *Pediatr. Infect. Dis.* 2016;35(1):115. DOI: 10.1097/INF.0000000000000935.
29. Bernit E., Pouget J., Janbon F. et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(6):693-700. DOI: 10.1001/archinte.162.6.693.
30. Argov O., Weintraub M., Charach G. "Doughnut" granulomas from erythema nodosum in acute Q fever. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008;10(3):241-242.

32. Conget I., Mallolas J., Mensa J., Rovira M. Erythema nodosum and Q fever // *Arch. Dermatol.* 1987;123(7):867.
33. Melenotte C., Million M., Audoly G. et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii* // *Blood.* 2016;127(1):113-121. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639617.
34. Wong R.C., Wilson R., Silcock R., Kratzing L.M., Looke D. Unusual combination of positive IgG autoantibodies in acute Q-fever infection // *Intern. Med. J.* 2001;31(7):432-435. DOI: 10.1046/j.1445-5994.2001.00099.x.
35. Lefebvre M., Grossi O., Agard C. et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q fever) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2010;39(5):405-409. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.004.
36. Hernández Beriain J.A., Garsia S.M., Medina F.J.N. Q-fever can simulate a lupus flare // *Reumatol. Clin.* 2012;8(3):143-144. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.07.007.
37. Профилактика коксиеллеза (лихорадка Ку): Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.17.2811-10. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 27 с.
38. Фрейлихман О.А., Токарев Н.К., Кондрашова В.Д. Лабораторные методы диагностики Ку-лихорадки и генотипирование *Coxiella burnetii* // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;2(19):49-60.
31. Herndon G., Rogers H.J. Multiple "doughnut" granulomas in *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *Blood.* 2013;122(18):3099. DOI: 10.1182/blood-2013-06-511063.
32. Conget I., Mallolas J., Mensa J., Rovira M. Erythema nodosum and Q fever. *Arch. Dermatol.* 1987;123(7):867.
33. Melenotte C., Million M., Audoly G. et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood.* 2016;127(1):113-121. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639617.
34. Wong R.C., Wilson R., Silcock R., Kratzing L.M., Looke D. Unusual combination of positive IgG autoantibodies in acute Q-fever infection. *Intern. Med. J.* 2001;31(7):432-435. DOI: 10.1046/j.1445-5994.2001.00099.x.
35. Lefebvre M., Grossi O., Agard C. et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *Semin. Arthritis Rheum.* 2010;39(5):405-409. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.004.
36. Hernández Beriain J.A., Garsia S.M., Medina F.J.N. Q-fever can simulate a lupus flare. *Reumatol. Clin.* 2012;8(3):143-144. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.07.007.
37. *Prevention of Coxiellosis (Q fever): Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.17.2811-10.* (2011). Moscow. 27 p. (In Russ.)
38. Freylikhman O.A., Tokarevich N.K., Kondrashova V.D. Methods of laboratory diagnosis of Q fever and genotyping of *Coxiella burnetii*. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2017;2(19):49-60. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вязевич Анна Николаевна – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия.

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Хохлова Наталья Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Проворова Вероника Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Кузнецова Вера Гаврииловна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Позднякова Лариса Леонидовна – канд. мед. наук, врач-инфекционист, главный врач ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия.

Бондаренко Евгений Иванович – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории ПЦР ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и био-

ABOUT THE AUTHORS

Anna N. Vyazhevich – Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; Infectious Disease Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

Elena I. Krasnova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Natalya I. Khokhlova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Veronika V. Provorova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Vera G. Kuznetsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Larisa L. Pozdnyakova – Cand. Sci. (Med.), Infectious Disease Physician, Chief Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

Evgeniy I. Bondarenko – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Polymerase Chain Reaction Laboratory, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo village, Novosibirsk region, Russia.

Yana S. Ulyanova – Infectious Disease Physician, Deputy Chief Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1; Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

технологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

Ульянова Яна Савельевна – врач-инфекционист, заместитель главного врача ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Колпакова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Поддубная Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Tatiana A. Kolpakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Ludmila V. Poddubnaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

