

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭНДОКАРДИТОВ КОКСИЕЛЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

О.А. Фрейлихман^{1,2}, Н.К. Токаревич¹

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фрейлихман Ольга Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора (ФБУН НИИ им. Пастера); *Токаревич Николай Константинович* — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией зооантропонозных инфекций ФБУН НИИ им. Пастера.

Контактная информация: ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, 197101. Тел.: +7(812)232–92–17. E-mail: olga1-7@mail.ru (Фрейлихман Ольга Александровна).

Резюме

Инфекционные эндокардиты с отрицательной гемокультурой остаются актуальной проблемой в связи со сложностью их диагностики и лечения. В этиологической структуре инфекционных эндокардитов *Coxiella burnetii*, возбудитель Ку-лихорадки, занимает важное место, несмотря на ведущую роль стрептококковой этиологии в целом. Тем не менее лабораторные методы не всегда являются достаточно информативными при диагностике коксиеллезного эндокардита, так как рост коксиеллы в гемокультуре затруднен, а серологический ответ при хронической Ку-лихорадке может характеризоваться парадоксальностью. Таким образом, ряд трудностей диагностики инфекционных эндокардитов, вызванных инфицированием *C. burnetii*, диктует необходимость рассмотрения их эпидемиологических особенностей, особенностей патогенеза Ку-лихорадки. И, хотя для правильной и своевременной диагностики инфекционного эндокардита используют модифицированные клинические критерии Дюка, в последние годы данная диагностическая стратегия дополнилась необходимостью молекулярной детекции *C. burnetii*, что на сегодняшний момент достаточно широко рекомендовано для введения в практику.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, Ку-лихорадка, коксиелла Бернета.

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF INFECTIVE Q-FEVER ENDOCARDITIS

O.A. Freylikhman^{1,2}, N.K. Tokarevich¹

¹ St. Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

² Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, 197101. E-mail: olga1-7@mail.ru (Olga A. Freylikhman — PhD, researcher at the Laboratory of Zoonoses, St. Petersburg Pasteur Institute).

Abstract

Culture-negative endocarditis remains a diagnostic and therapeutic challenge despite recent medical advances. *Coxiella burnetii*, the causative pathogen of Q-fever, weight with etiological structure of infective endocarditis. However, laboratory diagnosis is often underinformative, because the growth of *C. burnetii* in hemoculture is difficult and serological response can be paradoxical.

The difficulties of diagnostic at Q-fever endocarditis motivate the consideration of the epidemiological characteristics and pathogenesis of Q-fever. These insights should help redefine preventive and therapeutic strategies against infective endocarditis.

Key words: infective endocarditis, Q-fever, *Coxiella burnetii*.

Статья поступила в редакцию 27.05.14 и принята к печати 10.06.14.

Введение

Ку-лихорадка — зоонозное инфекционное заболевание, — этиологическим агентом которого является бактерия, облигатный внутриклеточный паразит, коксиелла Бернета (*Coxiella burnetii*). Ку-лихорадка является особо опасным заболеванием: при вспышках смертельным исходом заканчивается от 19,1 % [1] до 60 % [2] случаев, в зависимости от особенностей циркулирующего штамма и характеристик охваченной популяции. Большая часть таких случаев характеризует хроническую форму Ку-лихорадки, наиболее характерным признаком развития которой является развитие эндокардита. В этиологической структуре инфекционных эндокардитов коксиелла занимает важное место, не уступая по частоте таким возбудителям, как *Staphylococcus aureus* и *Viridans streptococci* [3], несмотря на ведущую роль стрептококковой этиологии (род *Streptococcus*) в целом.

Лабораторная диагностика коксиеллезного эндокардита не всегда является надежным методом диагностики, так как рост коксиеллы в гемокультуре затруднен, а серологический ответ при хронической Ку-лихорадке может характеризоваться парадоксальностью [4]. Таким образом, ряд трудностей диагностики инфекционных эндокардитов, вызванных инфицированием *C. burnetii*, диктует необходимость рассмотрения их эпидемиологических особенностей.

Эпидемиология и клинические особенности Ку-лихорадки

Ку-лихорадка может протекать в острой и хронической форме. Для симптоматической, острой формы Ку-лихорадки (40 % случаев) характерны такие неспецифичные клинические признаки, как пневмония, лихорадка, гепатит. Но в патологический процесс могут вовлекаться другие органы, такие как селезенка, легкие, спинной мозг, женская половая система. Могут развиваться угрожающие жизни состояния, связанные с ме-

нингоэнцефалитом, миокардитом, перикардитом. В ряде случаев болезнь протекает асимптоматично или представлена легкими гриппоподобными симптомами. Как следствие, она остается недиагностированной [5].

Хроническую форму определяют по развитию клинических симптомов в течение более чем 6 месяцев и лабораторно — обнаружением в крови больных IgG и IgA к *C. burnetii* I фазы [6]. Эндокардит — самое частое проявление хронической Ку-лихорадки: его частота достигает 60–70 % всех случаев хронической Ку-лихорадки [7, 8]. Из общего числа регистрируемых эндокардитов эндокардиты коксиеллезной этиологии составляют 5 % от всех случаев во Франции, 3 % случаев — в Великобритании [9]. Риск развития эндокардитов наиболее высок у пациентов с патологиями сердечных клапанов (90 % больных эндокардитом коксиеллезной этиологии имели патологии клапанов до заболевания Ку-лихорадкой) и для иммуносупрессированных больных. В связи с довольно вялым клиническим течением Ку-лихорадки клинический диагноз ставится тогда, когда патологические изменения клапанов существенно усиливаются и становятся необратимыми. Лабораторные исследования могут позволить поставить диагноз на более ранних стадиях и предотвратить развитие эндокардита. Особенно актуальным становится вопрос об этиологическом агенте, когда гемокультура негативна, что наблюдается в среднем в половине случаев и более. При этом 83 % эндокардитов, сопровождающихся отрицательной гемокультурой, имеют коксиеллезную этиологию [10]. С коксиеллезными эндокардитами наиболее часто ассоциируются такие последствия инфекции, как сосудистые аневризмы и патологии протезов сердечных клапанов, остеомиелиты, остеоартриты, опухоли легких. Кроме того, хроническая коксиеллезная инфекция часто обуславливает неудачи, нередко повторные, при операциях на клапанах и установке протезов клапанов.

Смертность от коксиееллезных эндокардитов очень высока (19,1–60 %) [1, 2], главным образом вследствие неустановленности или поздней идентификации этиологического агента и, как следствие, неправильного лечения или его отсутствия.

На высокую хронизацию Ку-лихорадки с сопутствующими эндокардитами, несмотря на невысокий уровень официальной регистрации заболевания, указывает уровень серопревалентности здоровых доноров в России: так, частота обнаружения антител к *C. burnetii* у здоровых лиц увеличилась за последние годы в несколько раз и составила 16,0 % и 11,0 % в 2002 и 2003 гг. против 1,1 % и 1,8 % в 1993 и 1994 гг. соответственно [11, 12]. Наблюдаемое при этом отсутствие корреляции между относительно высоким уровнем серопозитивности и низким уровнем официально регистрируемых случаев Ку-лихорадки обусловлено гиподиагностикой инфекции и типично не только для России, но и для ряда европейских стран. Так, в странах Европы, в США, в Японии уровень серопревалентности при исследовании номинально здоровой популяции может достигать 60 % [13].

Пути и источники заражения

Заражение *C. burnetii* может происходить различными путями, но воздушный путь передачи является наиболее частым. При этом в большем числе случаев источником инфекции является крупный и мелкий рогатый скот, для которого в эндемичных областях характерна серопревалентность, превышающая 50 %. Заражение человека

возможно как непосредственно от животных, так и опосредованно, через продукцию животного происхождения — молоко и молочные продукты [14], мясо, шерсть, кожу, биологические жидкости, что имеет большое эпидемиологическое значение в связи с чрезвычайно высокой устойчивостью коксиееллы к химическим и физическим факторам и малой инфекционной дозой возбудителя (для заражения достаточно 1–10 клеток). Заражение также возможно непосредственно в природных очагах — при контакте с дикими мелкими млекопитающими, их выделениями и контаминированными объектами внешней среды. Большое разнообразие беспозвоночных и позвоночных хозяев, вовлекаемых в эпизоотический процесс Ку-лихорадки [15], способность возбудителя образовывать стойкие природные и хозяйственные очаги, длительная выживаемость в почве [16], — всё это обуславливает повсеместное распространение *C. burnetii*, в том числе на территории Ленинградской области, лесопарковых и рекреационных зон Санкт-Петербурга. Процент инфицированности диких мелких млекопитающих на территории Санкт-Петербурга достигает 11,6 % [17]. Заражение может происходить не только непосредственно в очаге, но и на удаленных территориях при переносе патогена ветром. Случаи Ку-лихорадки, при которых в анамнезе не выявляется никаких контактов больных людей с животными, также достаточно часты. Возможно заражение человека от человека, хотя такие случаи описаны слабо: при гемотрансфузии, аутопсии, а также внутриутробно [13].

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ КОКСИЕЛЛЕЗНОГО ЭНДОКАРДИТА

Клинический признак	% пациентов с указанными признаками	Показатели крови	% пациентов с указанными признаками
Мужской пол	76	Лейкоцитоз	25
Вовлеченный клапан:		Лейкопения	15
Аортальный	33	Повышение уровня трансаминаз	40–83
Митральный	50	Тромбоцитопения	26–56
Аортальный + митральный	17	Анемия	40–55
Лихорадка	68	Повышение уровня креатинина	65–73
Сердечная недостаточность	67	Повышение уровня гамма-глобулина	94
Гепатомегалия	56	Циркуляция иммунных комплексов	90
Спленомегалия	55	Ревматоидный фактор	60
Артериальная эмболия	21	Гладкомышечные антитела	40
Пурпура	19	—	—
Смерть	37	—	—

Заражение Ку-лихорадкой возможно также от членистоногих (клещей, клопов), но данный путь передачи всё же не играет большой эпидемиологической роли.

Клинические признаки

У больных эндокардитами кокциеллезной этиологии наблюдаются как специфические клинические признаки (дисфункция сердечных клапанов и сердечная недостаточность), так и неспецифические: субфебрильная лихорадка (представлена в начале болезни у 68 % пациентов), часто — длительная ремиттирующая лихорадка, которая сочетается с рядом других признаков, как специфических для Ку-лихорадки, так и свойственных эндокардитам вне зависимости от этиологии (см. табл. 1) [19–21].

Патоморфология

В воспаление при эндокардите вовлекается аортальный и митральный клапаны, хотя о вовлечении протезов клапанов также нередко сообщается [22, 23]. Типичная вегетация, как правило, маленького размера, трудно визуализируется при трансторакальной эхокардиографии. Более полное исследование сердечных клапанов может обнаружить инфекционную вегетацию с различными деструктивными изменениями клапанов. Так, наиболее часто описаны перфорация кончика клапана или синуса Вальсавы, образование аневризмы на месте кольца клапана, мембранной части межжелудочковой перегородки или подклапанного миокарда.

Гистологические изменения при этом неспецифичны. Они включают присутствие тромбов, состоящих из фибрина и тромбоцитов, некрозы, некротизированные клеточные остатки, очаги кальцификации и оссификации, миофибробластную трансформацию фибробластов. Инфильтраты клеток, участвующих в воспалении, включают лимфоциты, гистиоциты и изредка — плазматические клетки. Часто наблюдаются пенистые макрофаги. Могут быть обнаружены также очаговые микроабсцессы. *C. burnetii* может быть визуализирована в пораженных клапанах с помощью иммуногистохимических методов. Патоген обнаруживается внутриклеточно как коккоидный микроорганизм, сгруппированный как единая интрацитоплазматическая масса, иногда, возможно, — в пенистых макрофагах и гистиоцитах. Тромбоэмболии артериального русла вследствие вегетации могут повлечь ишемические инфаркты, наиболее часто — селезенки, почек, головного мозга.

Заключение

Таким образом, эндокардиты, вызванные хроническим течением Ку-лихорадки, составляют

значительную долю всех инфекционных эндокардитов. Постановка диагноза в таком случае требует определенной стратегии, учитывающей особенности патогенеза Ку-лихорадки. Известно, что для правильной и своевременной диагностики инфекционного эндокардита используют модифицированные клинические критерии Дюка [24], но в последние годы в силу участвовавших вспышек Ку-лихорадки в Европе и увеличением числа случаев хронической Ку-лихорадки кокциеллезной этиологии у пациентов данная диагностическая стратегия дополнилась необходимостью молекулярной детекции *C. burnetii*, что на сегодняшний момент достаточно широко рекомендовано для введения в практику [25, 26].

Литература

1. Kampschreur L.M., Delsing C.E., Groenwold R.H. et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database // J. Clin. Microbiol. — 2014. — May. — Vol. 52, № 5. — P. 1637–1643.
2. Tissot-Dupont H., Raoult D. Q fever // Infect. Dis. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 22, № 3. — P. 505–514.
3. Watt G, Pachirat O., Baggett H.C. et al. Infective Endocarditis in North-Eastern Thailand // Emerg. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 473–476.
4. Das I, Guest N, Steeds R, Hewins P. Chronic Q fever: An ongoing challenge in diagnosis and management // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. — 2014. — Vol. 25, № 1. — P. 35–37.
5. Dupuis G., Petite J., Peter O., Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss alpine valley // Int. J. Epidemiol. — 1987. — Vol. 16. — P. 282–287.
6. Marmion B.P., Storm P.A., Ayres J.G. et al. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever // QJM. — 2005. — Vol. 98, № 1. — P. 76–79.
7. Maurin M., Raoult D. Q fever // Clin. Microbiol. Rev. — 1999. — Vol. 12, № 4. — P. 518–553.
8. Parker N.R., Barralet J.H., Bell A.M. Q fever. — Lancet. — 2006. — Vol. 367, № 9511. — P. 679–688.
9. Raoult D., Brouqui P., Marchon B., Gastaut J.A. Acute and chronic Q fever in patients with cancer // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 14. — P. 127–130.
10. Raoult D., Marrie T., Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever // Lancet Infect. Dis. — 2005. — Vol. 5, № 4. — P. 219–226.
11. Беляев Е.Н., Подунова Л.Г., Ясинский А.А., Оночинский Е.Ф. Анализ деятельности Центров госсанэпиднадзора по лабораторной диагностике риккетсиозов: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. — М., 2001. — 28 с.
12. Tokarevich N., Chaika N., Stoyanova N. Q-fever monitoring in North-Western area part of the Russian Federation // NBC. 2003. Symposium on nuclear, biological threats — a crisis management challenge. — Jyväskylä, Finland, 2003. — № 98. — P. 146–150.

13. *McQuiston J.H., Childs J.E.* Q fever in humans and animals in the United States // *Vector Borne Zoonotic Dis.* — 2002. — Vol. 2, № 3. — P. 179–191.

14. *Kim S.G., Kim E.H., Lafferty C.J., Dubovi E.* *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples, United States // *Emerg. Inf. Dis.* — 2005. — Vol. 11, № 4. — P. 218–224.

15. *Raoult D.* Treatment of Q fever // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37. — P. 1733–1736.

16. *Евстигнеева А.С., Комарова А.И., Фетисова Н.Ф. и др.* Переживание коксиеллы в почве // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунологии.* — 2005. — № 6. — С. 57–59.

17. *Фрейлихман О.А., Панфёрова Ю.А., Токаревич Н.К.* Результаты испытания новых праймеров для детекции *Coxiella burnetii* в организме диких мелких млекопитающих // 5-я межд. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями»: Тез. докл. 2–4 июня 2008. — Санкт-Петербург, 2008. — С. 104.

18. *Ellis M.E., Smith C.C. and Moffat M.A.* Chronic and fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967–1980) // *Q. J. Med.* — 1983. — Vol. 52. — P. 54–66.

19. *Sagunur R., Silver S.S., Bonin R. et al.* Q-fever endocarditis // *Can. Med. Assoc. J.* — 1985. — Vol. 133. — P. 1228–1230.

20. *Tobin M.J., Cahill N., Gearty G. et al.* Q fever endocarditis // *Am. J. Med.* — 1982. — Vol. 72. — P. 396–400.

21. *Varma M.P., Adgey A.A., Connolly J. H.* Chronic Q fever endocarditis // *Br. Heart J.* — 1980. — Vol. 43. — P. 695–699.

22. *Ross P.J., Jacobson J., Muir J.R.* Q fever endocarditis of porcine xenograft valves // *Am. Heart. J.* — 1983. — Vol. 105. — P. 151–153.

23. *Fernandez Guerrero M.L., Muelas Aguado J.M., Renedo G. et al.* Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 108. — P. 209–213.

24. *Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30, № 4. — P. 633–638.

25. *Fenollar F., Fournier P.E., Raoult D.* Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42, № 11. — P. 4919–4924.

26. *Millar B., Moore J., Mallon P. et al.* Molecular diagnosis of infective endocarditis — a new Duke's criterion // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33, № 9. — P. 673–680.