

## К ВОПРОСУ О ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЕ КОКСИЕЛЛЁЗА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

О.Н. Домашенко<sup>1</sup>, Е.А. Слюсарь<sup>2</sup>, В.А. Гридасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

<sup>2</sup>Центральная городская клиническая больница №1, Донецк, Украина

### On liver damage at generalized form of coxiellosis. Case report

O.N. Domashenko<sup>1</sup>, E.A. Slyusar<sup>2</sup>, V.A. Gridasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

<sup>2</sup>Central City Clinical Hospital № 1, Donetsk, Ukraine

#### Резюме

Проанализирован случай заболевания у больной 59 лет, жительницы села, протекавшего с длительной и высокой лихорадкой, сопровождавшейся поражением печени с формированием абсцессов. В анамнезе — употребление некипяченого молока. В течение 1,5 месяцев наблюдалась высокая постоянная лихорадка, слабость, потливость, анорексия, в последующем присоединилась умеренная боль в правом фланге живота. Весь период болезни отмечалась гепатомегалия, нарастающий лейкоцитоз, СОЭ 60 мм/ч, умеренная гиперферментемия. По данным СКТ в правой доле печени в проекции 7 сегмента определялось неоднородное гипохойгенное образование с четкими контурами размерами 3,0×2,2 см, рядом — 4 мелкие жидкостные образования размерами до 1,2 см в диаметре. Произведена чрескожная пункционная биопсия, аспирация жидкостного образования и автоматическая трепанбиопсия тканевой составляющей данного образования. Цитологическое исследование выявило неспецифическое воспаление с нагноением. Атипичные клетки не обнаружены. Гистологическое заключение: в биопсийном материале из печени — фиброзная ткань с гранулематозным воспалением. Комплексная дезинтоксикационная, метаболическая, десенсибилизирующая терапия осуществлялась в сочетании с офлоксацином, меропенемом (14 дней), доксициклином (20 дней). Диагноз коксиеллёза подтвержден методом ИФА в титре 1:400/ ОП 0,587 — ОП/0,726. Выздоровление пациентки полное.

**Ключевые слова:** коксиеллёз, поражение печени, абсцесс, лечение.

#### Введение

Коксиеллёз (Ку-лихорадка) — достаточно широко распространённое зоонозное заболевание с тенденцией к росту заболеваемости во многих странах, однако в силу разнообразных путей инфицирования человека и полиморфизма клинических проявлений выявляется редко [1]. В Российской Федерации заболевание регистрируется преимущественно в виде спорадических случаев более чем в 50 административных регионах, при этом основное

#### Abstract

Disease case has been analyzed at 59 years old female patient, living in rural area. The disease progressed with long-time and high fever accompanied with liver damage including formation of abscesses. Anamnesis showed that raw milk was consumed. During 1.5 months, high steady fever, weakness, sweating and anorexia were observed, with further moderate pain in a right abdominal wing. The whole period of disease was noted with hepatomegaly, worsening leukocytosis, ESR 60 mm/hr, and moderate hyperenzymia. SCT findings showed an inhomogeneous hypochoic formation in a right hepatic lobe in segment's projection 7, with sharp margins, dimension 3,0 2,2 cm, with 4 nearby liquor formations up to 1.2 cm in diameter. The percutaneous puncture biopsy, liquor formation aspiration and automatic trepan biopsy of the tissue pattern of the formation under consideration. Cytological study revealed a non-specific inflammation with pus. Atypical cells not found. Histological findings: biopsy material from liver does contain a fibrous tissue with granulomatous inflammation. Complex detoxicating, metabolic and desensibilizing therapy was performed in combination with Ofloxacin, Meropenem (14 days), and Doxycycline (20 days). Diagnosed coxiellosis was confirmed with ELISA in titer 1:400/ OD 0,587 — OD/0,726. The patient is fully recovered.

**Key words:** coxiellosis, liver damage, abscess, treatment

количество выявленных больных Ку-лихорадкой приходится на Южный федеральный округ, где заболеваемость в 2016 г., к примеру в Астраханской области, составила 5,39 на 100 тыс., тогда как в целом по России — 0,07 на 100 тыс. населения [2, 3]. В Донецкой области в 2011 — 2013 гг., 2017 г. на Ку-лихорадку серологически обследованы 354 лихорадящих больных и 169 образцов крови больных с профессиональным риском заражения и диагнозами, которые не исключали коксиеллёз. Антитела

к возбудителю обнаружены у 13 обследованных (3,7%). Резервуаром возбудителя в природе являются около 100 видов диких теплокровных животных и десятки видов птиц. Циркуляция возбудителя в первичных природных очагах поддерживается укусами инфицированных *C. burnetii* клещей, среди которых доминируют иксодиды (около 77 видов и подвидов) [4]. В антропоургических (вторичных) очагах коксииелёза основным резервуаром и источником инфекции для человека являются домашние животные (крупный рогатый скот, козы, овцы, кошки, собаки, лошади, верблюды, олени и др.). Наиболее опасны в эпидемиологическом отношении козы и овцы. Инфекция у животных протекает, как правило, латентно, хотя могут наблюдаться легкие лихорадочные формы. Возможно формирование хронического течения у животных [5]. Инфицированность сельскохозяйственных животных в отдельных регионах Российской Федерации колеблется от 2 до 29–70% [4, 5], на Украине – от 14 до 38% [6]. В странах Западной Европы зараженность животных выявляется в 38–79% случаев [7]. Возбудителем заболевания является *Coxiella burnetii*, относящаяся к группе  $\gamma$ -протеобактерий и образующая самостоятельный род, выделенный в 1981 г. из семейства *Rickettsiaceae* [8–9]. Заражение человека происходит чаще аэрогенным, а также алиментарным, контактным, трансмиссивным путями. Независимо от путей инфицирования размножение *C. burnetii* преимущественно происходит в гистиоцитах и макрофагах ретикулоэндотелиальной системы. Внутри клетки хозяина *C. burnetii* способствует созреванию специфической, подобной фаголизосоме, коксииелл-содержащей вакуоли, внутри которой происходит репликация бактерий. Во внешней среде коксииелла существует в виде метаболически неактивной спороподобной формы [10]. Истинное количество заболевших коксииеллёзом людей в мире не установлено, так как у 50–60% инфицированных *C. burnetii* лиц заболевание протекает субклинически [2]. Клиническое проявление Ку-лихорадки отличается исключительным полиморфизмом, что затрудняет создание совершенной классификации, проведение дифференциального диагноза, своевременной лабораторной диагностики и адекватной этиотропной терапии.

### Материалы и методы

Проанализирован случай заболевания, протекающего с длительной и высокой лихорадкой, сопровождавшийся поражением печени с формированием абсцессов. В процессе комплексного обследования проводилось УЗИ, СКТ органов брюшной полости с контрастированием, пункционная биопсия печени. Диагноз коксииеллёза подтвержден выявлением IgGк антигенам *C. burnetii* (ИФА) в титре 1:400/ ОП 0,587 – ОП/0,726.

### Клинический случай

Больная Т., 59 лет, жительница приазовского села, заболела 25.01.2017 г., когда повысилась температура тела до 38,0 °С, наблюдалась слабость, умеренная головная боль. Первые 14 дней состояние было относительно удовлетворительным, лечилась самостоятельно, эпизодически принимая жаропонижающие и НПВП, в течение 3 дней азитромицин. В последующие 2 недели находилась на обследовании в терапевтическом отделении районной больницы. УЗИ ОБП выявило диффузное незначительное увеличение печени, повышение её эхогенности. В анализе крови  $\Lambda$  –  $5,8 \times 10^9$ /л, эр. –  $4,42 \times 10^{12}$ /л, Hb – 130 г/л, СОЭ 25 мм/ч; п – 17%, с – 53%, э – 1%, л – 19%, м – 10%. При рентгенографии легких не выявлены воспалительные и специфические очаги. Консультирована онкологом, гематологом, патология исключена. Назначение цефтриаксона, левофлоксацина было неэффективным. Причина лихорадки не была установлена. В домашнем хозяйстве ухаживает за курами и утками. Пьет некипяченое коровье молоко. На соседнем подворье имеются козы. Укусы клещей отрицает. В анамнезе – холецистэктомия в 2008 г., гипертоническая болезнь. К концу месяца от начала заболевания температура достигла 40,0–40,5 °С, сопровождаясь ознобами, потливостью, выросла слабость. 28.02.2017 г. госпитализирована в клинику инфекционных болезней с выраженной интоксикацией. Кожа чистая, гиперемия лица, шеи, верхней половины грудной клетки. Периферические лимфоузлы 1,0 см, эластичные. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, без налета, с превалированием катарального фарингита. ЧДД 20/мин. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены. Пульс – 102/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой, с густым белым налетом. Печень диффузно увеличена, нижний край неравномерно выступает на 3 см ниже реберной дуги, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Кишечник не спазмирован. Стул, диурез не нарушены. Органическая неврологическая симптоматика исключена. В отделении температура постоянная, выражены слабость, потливость, анорексия, появилась умеренная боль в правом фланге живота, больше в подреберье, без иррадиации. Печень пальпаторно стала более плотной, чувствительной при пальпации, значительно увеличилась в размере до + 7 см ниже реберной дуги. Результаты обследования: л –  $25,0 \times 10^9$ /л, эр. –  $3,45 \times 10^{12}$ /л, Hb – 105 г/л, СОЭ – 60 мм/ч; п – 40%, с – 51%, э – 1%, л – 7%, м – 1%, общий билирубин – 10,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 0 мкмоль/л, АЛТ – 105 ммоль/л, АСТ – 88 ммоль/л, ГГТ – 76 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 113 ммоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, мочевины – 7,45 ммоль/л, креатинин – 86 ммоль/л, ревмофактор – отрицательный, СРБ + + +, АСЛО –

200 ЕД/л, антинуклерные антитела не выявлены. Альфафетопротеин 4,5 МЕ/мл. Ан. мочи – относительная плотность 1013, белок – следы, лейкоциты 7–10 в п/зр., эпителий плоский – ед., цилиндры зернистые – 1–2 в п/зр. Ан. мочи по Нечипоренко  $\Lambda$  –  $3,25 \times 10^6$ /л, зр. –  $0,75 \times 10^6$ /л. Посевы крови и мочи в аэробных и анаэробных условиях на стерильность, тифо-паратифозную группу отрицательные. Иерсинии при бактериологическом исследовании кала и мочи не выявлены. В толстой капле и мазках крови возбудители малярии не обнаружены. В мазке из зева выявлена *Candida*  $10^3$  КОЕ. РНГА с иерсиниозными О:3, О:9, псевдотуберкулезным I сероваром, брюшнотифозным, туляремийным диагностикумами отрицательная. Реакция Райта отрицательная. Профиль антител IgA, IgG к *Y. enterocolitica* (7 антигенов) методом Вестернблот отрицательный. ДНК CMV, EBV, HSV  $\frac{1}{2}$  в крови не обнаружены. IgM, ДНК токсоплазмы в крови – отрицательные, IgG к эхинококку не выявлен. IgM HAV, HBsAg, AT – HBcAg, AT – HCV суммарные, RNA HCV не обнаружены.

Антитела класса Ig к антигенам *Soxiella burnetii* (ИФА) от 02.03.2017 г. – результат сомнительный – ОП 0,397, от 10.03.2017 г. – 1:400/ОП 0,587, от 12.01.2018 г. (амбулаторно) – 1:400/ОП 0,726.

ФГДС – аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный гастрит. Очаговый бульбит. УЗИ органов брюшной полости от 02.03.2017 г. Печень: правая доля 135 мм, левая доля 85 мм, контуры ровные, эхогенность повышена. Портальная вена 9 мм. Холедох и внутрипеченочные желчные протоки не расширены, просвет холедоха однородный. Желчный пузырь удален. Поджелудочная железа не увеличена, контур ровный. Паренхима мелкозернистая, неоднородная, эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. В правой доле печени определяется эхогенное образование 11 мм в диаметре, имеющее ровные, четкие контуры. 07.03.2017 г. СКТ брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства с контрастированием *per os* и внутривенным усилением «Омнипак» – в правой доле печени в проекции 7 сегмента определяется неоднородное гипоехогенное образование с четкими контурами размерами 3,0×2,2 см, рядом – 4 мелкие жидкостные образования размерами до 1,2 см в диаметре. 10.03.2017 г. под ультразвуковым контролем произведена чрескожная пункционная аспирация жидкостного образования 7 сегмента правой доли печени и автоматическая трепанбиопсия тканевой составляющей данного образования. Цитологическое исследование выявило неспецифическое воспаление с нагноением. Атипичные клетки не обнаружены. Гистологическое заключение: в биопсийном материале из печени – фиброзная ткань с гранулематозным воспалением. Комплексная дезинтоксикационная, метаболическая, десенсибилизирующая терапия

осуществлялась в сочетании с офлоксацином, меропенемом (14 дней), доксициклином (20 дней). Наблюдение за пациенткой осуществлялось в течение года. Выздоровление полное: нормализовались клинико-биохимические показатели, размеры печени, СОЭ через 2 месяца после выписки из стационара.

### Обсуждение

Помимо частого поражения органов дыхания, при Ку-лихорадке закономерным является вовлечение в процесс печени, увеличение которой наблюдается у 85% больных. При изучении клинических особенностей коксиеллёза у 1383 пациентов пневмонии наблюдали у 17%, гепатит – у 40%, изолированную лихорадку – у 17%, сочетание пневмонии и гепатита – у 20% больных [11]. При тяжелом течении у больных могут выявляться анорексия, тошнота, рвота, диарея, боль в правом подреберье, при этом исход заболевания обычно благоприятный [12]. Впервые острый гепатит у больного коксиеллёзом описал в 1937 г. E.N. Derrick [13]. Позже появление гепатита у больных коксиеллёзом отмечали многие авторы [14,15]. У больных коксиеллёзом развивается гранулематозное поражение печени, которое проявляется в виде гранулём, состоящих из жировой ткани или некротических масс, окруженных воспалительным инфильтратом и венчиком из фибрина вокруг. В литературе мы не встретили описание абсцессов печени коксиеллёзной этиологии. В описываемом случае обращала на себя внимание относительно нетяжелая переносимость температуры в первые 2 недели болезни, слабая реакция лихорадки на приём жаропонижающих препаратов и антибиотиков, отсутствие выраженного диспептического и болевого абдоминального синдромов при формировании абсцессов печени, повторные ознобы на фоне лихорадки *continua*. У пациентки не развились желтуха и спленомегалия. Учитывая эпидемиологические данные, гранулематозный процесс в печени по данным пункционной биопсии, нарастающие титр и оптическую плотность к антигенам *S. Burnetii*, несмотря на отсутствие описаний в литературе абсцесса печени в исходе Ку-лихорадки, мы предположили у больной генерализованную форму коксиеллёза с преимущественным поражением печени и формированием в ней абсцессов.

### Заключение

Таким образом, данный клинический случай свидетельствует о сложности диагностики коксиеллёза в условиях спорадической заболеваемости в неэндемичной зоне. Нетипичное для данного заболевания поражение печени в виде абсцессов на фоне гранулематозного гепатита подтверждает мнение исследователей о полиморфизме клинических симптомов Ку-лихорадки и необходимости проведения глубокого дифференциального диаг-



ноза заболеваний с лихорадкой, тщательного анализа эпидемиологических данных, применения современных лабораторных диагностических тестов для своевременного начала этиотропной терапии, что позволит избежать исход в хроническую, тяжелую и осложненную формы.

#### Литература

1. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 15(43): 77–82.
2. Карпенко, С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллёза / С.Ф. Карпенко // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 117–121.
3. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы / Э.А. Яковлев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – Вып. 4. – С. 49–54.
4. Зыкова, Т.А. Эпидемиологические особенности коксиеллёза в Ростовской области / Т.А. Зыкова // Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций: Труды конференции, 22–23 апреля 2004 г., Санкт-Петербург. – С. 61–62.
5. Фетисова, Н.Ф. Эколого-эпидемиологические аспекты коксиеллёза / Н.Ф. Фетисова, М.Т. Гафарова. – Вестник РАМН. – 2008. – Вып. 7. – С. 15–8.
6. Кушнір З. Г. Вивчення механізму передачі збудника Ку гарячки на території України / З. Г. Кушнір. – Профілактична медицина. – 2008. – № 1. – С. 39–43.
7. Ryan ED, Kirby M, Collins DM, Sayers R, Mee JF, Clegg T. Prevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) antibodies in bovine serum and bulk – milk samples. *Epidemiol Infect.* 2011; 139:1413–7. doi: 10.1017/S0950268810002530
8. Борисевич, С.В. Эколого-эпидемиологические особенности возбудителя лихорадки Ку в Российской Федерации и странах Европы / С.В. Борисевич, Э.А. Яковлев // Бактериология. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 96–101.
9. Коксиеллез (Q-лихорадка): современные представления о возбудителе заболевания и его роли в инфекционной патологии человека / А. М.-Б. Камара [и др.] // Медицинские новости. – 2009. – № 15. – С. 8–11.
10. Панферова, Ю.А. Молекулярные основы патогенности *Coxiella burnetii* / Ю.А. Панферова // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 7–24.
11. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(2): 109–23.
12. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet microbiol.* 2010; 140(3–4):297–309.
13. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Australia.* 1937; 2:281–299.
14. Жаркова, В.В. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация терапии коксиеллёза на современном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Жаркова. – М., 2007. – 23 с.
15. Lai CH, Lin JN, Chang LL, et al. Circulating cytokines and procalcitonin in acute Q fever granulomatous hepatitis with poor response to antibiotic and short-course steroid therapy: a case report. *DVC Infect. Dis.* 2010; 10: 193.

#### References

1. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 15(43): 77–82.
2. Karpenko SF. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2013; 20 (3): 117-121(in Russian).
3. Yakovlev EA. [i dr.]. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2015; 4:49–54 (in Russian).
4. Zykova T.A. Epidemiological features of coxiellosis in Rostov Region// Contemporary means for immunodiagnosics and immune and emergency prophylaxis of actual infections; Proceedings of the Conference, April 22-23, 2004, Saint Petersburg; p.p. 61-62.
5. Fetisova N.V. Ecological and epidemiological features of coxiellosis/ N.V.Fetisova, M.T.Gafarova, "Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk" ("Annals of the Russian academy of medical sciences"), 2008. Issue 7; p.p. 15-8.
6. Kushnir Z.G. Study of Q fever agent transmission mechanism across Ukraine/ Kushnir Z.G., *Profilaktychna medytsyna.* – 2008. – № 1; p.p. 39–43.
7. Ryan ED, Kirby M, Collins DM, Sayers R, Mee JF, Clegg T. Prevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) antibodies in bovine serum and bulk – milk samples. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139:1413–7. doi: 10.1017/S0950268810002530
8. Borisevich S.V. *Bakteriologiya.* 2016; 1(1): 96–101(in Russian).
9. Kamara A.M.-B. [i dr.]. *Medicinskie novosti.* 2009; 15: 8–11 (in Russian).
10. Panferova YuA. *Infekciya i immunitet.* 2016; 6(1): 7–24 (in Russian).
11. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(2): 109–23.
12. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet microbiol.* 2010; 140(3–4):297–309.
13. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Australia.* 1937; 2:281–299.
14. Zharkova V.V. *Kliniko-patogeneticheskie osobennosti i optimizaciya terapii koksilyoza na sovremennom etape [clinico-pathogenetic features and optimization of therapy of coxiellosis on the modern stage] [abstract dissertation].* Moscow (Russia); 2007. 23 p.
15. Lai CH, Lin JN, Chang LL, et al. Circulating cytokines and procalcitonin in acute Q fever granulomatous hepatitis with poor response to antibiotic and short-course steroid therapy: a case report. *DVC Infect. Dis.* 2010; 10: 193.

#### Авторский коллектив:

Домашенко Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор; тел. + 380-953-46-38-83, e-mail: o\_domashenko@mail.ru

Слюсарь Елена Александровна — заведующая инфекционным отделением № 5 Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка; тел.: + 380-505-78-13-83, e-mail: elena.slusar@gmail.com

Григасов Виталий Ангреевич — ассистент кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: + 380-508-52-95-47, e-mail: gridasov\_doc@mail.ru