

Първична атипична пневмония, причинена от инфекция с *Coxiella burnetii*

Доц. Майга Тухолова

Катедра по инфекциозни болести и паразитология, МФ, София

Резюме

Q-треската е зооноза, причинена от *Coxiella burnetii*. Регистрирана е във всички континенти под спорадична или епидемична форма. Инфекцията при хората варира в извънредно широки граници по отношение (от безсимптомни до фатално завършващи случаи) и по своя естествен ход тя бива остра и хронична. Острата форма се проявява с пневмония, хепатит, ендокардит, миокардит, менингит и енцефалит. При някои пациенти заболяването хронифицира, а при бременни води до преждевременно раждане или недоносеност на плода. В материала са включени резултатите от клиничното проучване на последния епидемичен взрив от Q-треска, наблюдаван в България през пролетта на 2004 г. В гр. Ботевград.

Поради разнообразния спектър на клинични прояви, неспецифичния характер на симптомите и липсата на диагностична насоченост, диагнозата се поставя твърде късно и заболелите пациенти се третират неадекватно. Това налага необходимостта от обобщаване и представяне на клиничните прояви на заболяването.

Abstract

Q-fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii*. It has been reported from all continents. It occurs in epidemic or sporadic forms. The infection in humans is variable in its clinical expression, in its severity and its natural course – acute or chronic. As an acute disease it can manifest as fever, pneumonia, hepatitis, cardiac involvement, meningitis or encephalitis. In some patients acute infection can lead to chronic infection, and if the patient is pregnant stillbirth or prematurity can result. The results of clinic observations of the last epidemic of Q-fever in 2004 in Botevgrad are presented.

Because of the wide spectrum of clinical manifestations, the non specific nature of symptoms and the ignorance of the diseases usually the diagnosis is late and the patients are treated improperly. This poses the necessity to summarize and remember the clinical symptoms of the still unknown disease.

Q-треската представлява зооантропоноза, която се причинява от *Coxiella burnetii*. Естествен източник и резервоар на бактерия са най-често говедата, овцете, козите и други домашни животни, включително котки и кучета. Заразяването се осъществява чрез инхалация на заразени микрочастици от въздуха и чрез контакт с инфектирани биологични материали на заразени жи-

вотни, като мляко, фецес, урина, вагинални секрети или семенна течност. Характерна особеност на инфекцията е нейната уникално ниска инфектираща доза – един бактерий е достатъчен за заразяване на човека.^{17, 19, 24}

При заразяване на неимунни хора с *C. burnetii* се развива първична инфекция. Тя може да бъде безсимптомна или клинично проявена. Клинично проявената първична форма на инфекцията е острата Q-треска. При имунокомпетентни индивиди тя завършва най-често със спонтанно оздравяване. При някои пациенти, независимо дали първичната инфекция протича безсимптомно или с клинични прояви, причинителят продължава да се размножава. В тези случаи, въпреки развитието на специфичен хуморален имунен отговор, имунната система не ограничава инфекцията и се развива хронична форма.²⁴

Инфекцията при хората с Q-треска варира в извънредно широки граници по отношение (от безсимптомни до фатално завършващи случаи) и по своя естествен ход тя бива остра и хронична.^{2, 4, 6, 24} В около 60% от случаите е налице безсимптомно протичане. В 40% клинично проявените случаи протичат като леко самоограничаващо се фебрилно заболяване, а останалите като първична атипична пневмония (ПАП) или грануломатозен хепатит. Хоспитализираните пациенти са около 2% от инфектираните. Само 1/10 от тях (0.2%) са с хронична инфекция,^{19, 15} най-често под формата на ендокардит.^{19, 15} Поради неспецифичността на клиничните прояви на заболяването, за Q-треска трябва да се мисли при всеки фебрилен пациент със съответна епидемиологична анамнеза,^{3, 11} както и при всеки случай с ПАП, поради това, че добрият терапевтичен резултат е в пряка зависимост от ранната диагноза.

В настоящото изложение са представени клиничните прояви на заболяването по време на острата фаза на инфекцията. Това е от полза за всички лекари, поради широката гама прояви и поради факта, че диагнозата на регистрираните през последните години епидемични взривове от Q-треска се поставя твърде късно и заболелите пациенти се третират неадекватно.^{11, 16, 24}

Клиничните прояви на инфекцията с *C. burnetii* са представени в табл. 1.

Инкубационният период продължава от 2 до 3 седмици в зависимост от големината на инфектиращата доза. При симптоматичните случаи началото е внезапно с висок фебрилитет, уморемост, судени тръпки и

главоболие. Най-честият вариант на протичане е остро самоограничаващо се фебрилно заболяване с тежко главоболие.^{17, 19, 20}

Пневмония

При по-голяма част от пациентите с остра пневмония, предизвикана от *S. burnetii*, се установява повишена температура, втрисане, главоболие и обилно изпотяване.^{8, 16, 17} В различни публикации броят на пациентите със суха мъчителна кашлица варира между 24 и 90%.^{15, 18} С по-ниска честота при болните се откриват: гагене, повръщане, болка зад гръдната кост, диария, гърлобол. Протичането на заболяването е благоприятно и умерено тежко. Физикалната находка е твърде оскъдна. Най-често се установяват сухи хрипове по време на инспириум. Около 55% от пациентите с пневмония, предизвикана от *S. burnetii*, са със спленомегалия. Рентгенографските промени включват единични или множествени опалесценции с окръжена форма, подчертан интерстициален рисунък и плеврални изливи.^{16, 17, 18}

Усложненията във връзка с ПАП са редки. Те включват: енцефалит, бъбречна недостатъчност, дихателна недостатъчност, респираторен дистрес синдром и миокардит. Леталитетът е под 3% най-често при пациенти с подлежащи заболявания на белите дробове и сърцето.

Хепатитът, свързан с инфекция от *S. burnetii*, се проявява с 3-кратно повишаване на активността на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза два до три пъти над нормалните стойности.^{8, 19} Клиничните прояви на хепатита са фебрилитет, лека болезненост в десния хипохондриум, анорексия, гагене, повръщане и диария. В редки случаи се наблюдава прогресираща жълтеница и хепатомегалия. Срещат се единични съобщения за остра чернодробна недостатъчност и хепатална кома.^{16, 17, 19} Находката от хистологичното изследване на биопсични материали от черен дроб съответстват на грануломатозен хепатит дори при пациенти без клинични прояви.

Понякога трите основни прояви – фебрилитет, ПАП и хепатит, се комбинират. Протичането на заболяването е умерено тежко и преминава спонтанно за 2 до 3 седмици. В изолирани случаи (около 5% от симптоматичните) се стига до усложнения, налагащи болнично лечение. Фаталните случаи са изключително редки.¹⁵

Миокардитът е рядка, но животозастрашаваща клинична проява на острата Q-треска.^{13, 17, 19} Среща се в 0.5 до 1% от етиологично доказаните случаи. Клиничните изяви са: тахикардия, хипоксемия, налагаща асисти-

рана вентилация, и остра сърдечна недостатъчност, която може да доведе до фатални последици. Понякога миокардитът се съчетава с перикарден излив. Диагнозата се поставя въз основа на ЕКГ-промените.¹⁹ Това крие риск от подценяване на заболяването. Най-честите ЕКГ-промени са тези в T-вълната.

Кожните промени при пациенти с Q-треска са неспецифични. Те са под формата на макули или яркочервени папули, разположени по трупа. Срещат се в 5 до 21% от пациентите с Q-треска.^{18, 19}

Продължително фебрилно състояние

При болни с остра форма температурата може да достигне до 39-40°C. Тя се повишава за 2 до 3 дни и се задържа в тези стойности през целия ден. Фебрилитетът персистира от 5 до 14 дни и чрез кратка лиза се нормализира. В повечето случаи фебрилната реакция се придружава от нетърпимо главоболие. При нелекувани пациенти температурният период може да продължава от 5 до 57 дни.^{3, 7, 12} Температурата има двуфазен характер. Първата фаза съответства на описаната по-горе. През втората температурна вълна фебрилитетът е с по-ниски стойности и е с интермитентен ход и продължителност от 1 до 9 дни.^{3, 12} При по-възрастни пациенти фебрилното състояние се задържа по-продължително.^{3, 10, 12, 14}

Менингоенцефалит

Като късна проява на острата форма на Q-треска се описват единични случаи с енцефалит, менингоенцефалит и енцефаломиелит.^{15, 19} В ликвора се открива умерена мононуклеарна плеоцитоза, протеинораксия и нормална концентрация на глюкоза.^{15, 19} Тези прояви трябва да се диференцират от тромбоемболи при болни с ендокардит. Най-честите остатъчни прояви са зрителните нарушения.¹⁵

По-редки прояви при остра форма на Q-треска са: хемолитична анемия, лимфаденопатия, еритема ногозум, тиреоидит, панкреатит, мезентериална тромбоза, епидидимит, орхит, приапизъм, необичайна секреция на антидиуретичен хормон, неврит на зрителния нерв, синдром на Guillain-Barre и екстрапирамидни прояви.^{5, 15, 22, 25, 26}

Клиничко-лабораторни промени

При острата форма на Q-треска общият брой на левкоцитите е в референтни стойности при 90% от пациентите,^{19, 9, 18} въпреки че се описани левкоцитоза и левкопения.^{8, 23} Най-честата патологична находка в хемограмата е тромбонения. Среща се в началото на заболяването при 25% от пациентите или по време на лечението им. Ускорена СУЕ над 50 mm/h се открива в 43 до 87.5% от случаите.²³ В 26% от болните с ПАП от *S. burnetii* се открива хипоксемия.¹⁵

Завишени стойности на аминотрансферазите са основната проява на хепатита при Q-треска, но са честа находка при болни с ПАП, предизвикана от *S. burnetii*.^{9, 19} Тяхното ниво не превишава 2 до 10 пъти референтните стойности. Общият билирубин е повишен при 9 до 14.3% от случаите, нивото на АФ в 27.7 до 57%, ГТПП – в 72 до 75%, СРК – в 29%, LDH в 33.3 до 40%. Повишени нива на серумния креатинин се установяват при 29-40% от болните с остра Q-треска. Често се откриват хематурия и протеинурия.^{1, 18, 19, 23}

Форма на протичане	Преобладаване на характерни клинични прояви
Остра: - Безсимптомна - Остра самоограничаваща се - Остра, налагаща хоспитализиране - Остра по време на бременност	60% 38% 2% Рядко
Хронична: - Пациенти с клапни увреждания и/или карцином - Пациенти със съдови аневризми или ендопротези - Пациенти с карцином - Деца	- Ендокардит - Инфекция на съдовете - Инфекция на костите и ставите - Инфекция на костите и ставите

Табл. 1. Клинични прояви на инфекцията с Q-треска¹⁹

Клинични симптоми	Брой пациенти	Процент (%)
Фебрилитет	48	100
Студени тръпки	36	75
Обилно изпотяване	46	96
Главоболие	24	50
Артралгии	7	15
Миалгии	7	15
Загуба на апетит	12	25
Гадене, повръщане	18	38
Болки в областта на гърдите	9	19
Кашлица	25	52
Задух	2	4
Рентгенови данни за ПАП	47	98
Левкопения	16	33
Ускорена СУЕ	31	65
Повишени аминотрансферазни нива	14	29

Табл. 2. Клинични данни на 48 пациенти с Q-треска, хоспитализирани в МБАЛ Ботевград.

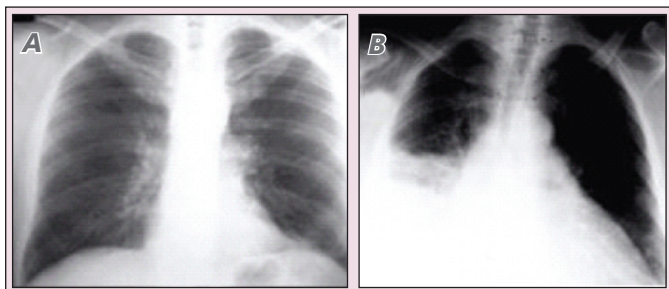
При пациенти с остра инфекция се намират автоантитела - антигладкомускулни, срещу студови аглутинини, антихемофилни.^{15, 23}

Последният епидемичен взрив от Q-треска е наблюдаван в България през пролетта на 2004 г. в Ботевград. Първоначално случаите са диагностицирани като смесена вирусно-бактериална пневмония и в диференциалната диагноза не се обсъжда Q-треска. След компетентно клинично и епидемиологично проучване на 48 от хоспитализираните болни с използване на клинични, клинично-лабораторни и рентгенови методи на изследване диагностичното мислене се насочва към първична атипична пневмония (ПАП). Два дни по-късно са получени първите положителни резултати за антитела, насочени към *S. burnetii* от II фаза от серуми на хоспитализираните пациенти.

Резултатите от клиничното проучване на 48 хоспитализирани болни с ПАП показват, че тяхното разпределение по пол е 3 към 2 в полза на мъжете. 72% от хоспитализираните са били на възраст между 22 и 60 г. Клиничните данни на изследваните пациенти са представени в табл. 2.¹¹

Хемокултурелното изследване при всички пациенти дава отрицателни резултати. Микробиологично изследване на храчка не открива патогенна флора.

Рентгенови промени са регистрирани при 47 (98%) от пациентите. Те могат да бъдат групирани в следните основни типове изменения: мултифокални едностранни засенчвания или огнищни инфилтрати, разположени в долните и средните белодробни дялове при 40 (83%) пациенти (фиг. 1. А); множество двустранни засенчвания при 7 (15%) и плеврално съучастие при 6 (12%) от тях (фиг. 1. В).¹¹



Фиг. 1. А и В. Рентгенови промени при болни с ПАП, установени по време на епидемичен взрив в Ботевград, 2004 г.

Динамиката на рентгеновите изменения показва, че в 17 (35%) от случаите към момента на изписването се наблюдава обратно развитие, в останалите 20 (42%), въпреки преминаване на субективните оплаквания, нормализиране на обективния статус и клинично-лабораторни показатели, рентгеновият образ не претърпява обратно развитие до края на болничния престой.

Средният болничен престой на пациентите е бил от 9 до 12 дни. При всички болни е приложена антибактериална терапия.¹¹

S. burnetii е високо-инфекциозен агент, поради което всички дейности по култивиране на кокциелите и обработка на инфектирани с тях материали трябва да се извършват в специализирани лаборатории при осигурено ниво на биобезопасност от трета степен.^{20, 23}

Етиологичната диагноза на Q-треската се извършва основно чрез серологични методи. Антитела срещу *S. burnetii* II фаза са налични обикновено 2-4 седмици след началото на инфекцията. Диагнозата „Остра Q-треска“ се потвърждава при наличие на антитела от клас IgM дори още в първите дни на болестта, или чрез втора серумна проба и 4-кратно нарастване на антителните титри след 10-20 дни. Диагнозата „Хронична Q-треска“ се доказва при наличие на високи антителни титри срещу двете фази на *S. burnetii* с превалиране на антителата срещу I-фазния кокциелозен антиген. Сред най-често използваните серологични реакции за доказване на *S. burnetii* са микроимунофлуоресцентният тест и ELISA. Използват се също реакция за свързване на комплекта (РСК), реакция микроаглутинация и Western blot. През последните години за нуждите на диагностиката успешно беше въведена и полимеразната верижна реакция (PCR), която се утвърди като високо-чувствителна и специфична техника за доказване на *S. burnetii* в различни лабораторни и/или клинични материали.^{1, 20, 23}

Диференциалната диагноза е широка. Тя се налага с остри фебрилни заболявания, ПАП, причинени от вируси и други бактериални причинители като микоплазми и хламидии. Диагнозата Q-треска трябва да се обсъжда при всеки болен с температурно състояние от неясен произход.^{11, 20, 25}

Лечението на Q-треската варира съобразно клиничните форми на заболяването. Острите форми на заболяването често претърпяват спонтанно обратно развитие. Когато етиологичната диагноза се постави рано, е показано незабавно започване на лечението с препарати от групата на тетрациклина. Доксциклин (200-300 mg/24 h за 2 до 3 седмици) е антибиотик на избор при възрастни. Ако протичането е свързано с изразени прояви на възпалителна активност, успоредно се провежда 7-дневен курс с преднизон (40 mg/24 h). Острите форми на Q-треска по време на бременност се третират с рифампин или триметоприм-кометоксазол, които относително добре се понасят по време на бременност в обичайните терапевтични дози до настъпване на родоразрешаването.²⁷

Литература

1. Александров Е. И др. Инфектология, 32, 1995, 12-16.
2. Кълвачев З., Повишаване на специфичността на имунодиагностичните методи за откриване на рикетциози, Канг. Дис., 1986, София.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.