

© КИМИРИЛОВА О.Г., ХАРЧЕНКО Г.А., 2020

Кимирилова О. Г., Харченко Г. А.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОКСИЕЛЛЁЗА У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 414000, Астрахань, Россия

Актуальность проблемы коксиеллёза у детей определяется эндемичностью этой патологии для ряда регионов России. Цель исследования: оценить результаты диагностики коксиеллёза у детей методами реакции связывания комплемента (РСК), иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Проведён ретроспективный анализ результатов обследования на коксиеллёз в 3-х группах детей в возрасте от 7 до 17 лет: 1-я группа (n=30) – методом РСК; 2-я группа (n=34) – методом ИФА; 3-я группа (n=35) – методом ПЦР, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахань в период с января 2010 по январь 2020 г.

Наиболее информативными методами диагностики коксиеллёза у детей в течение первых 7 дней от начала болезни является ПЦР (специфичность – 95%, чувствительность – 92%), после 7 дня ИФА (специфичность – 91%, чувствительность – 94%). Чувствительность РСК – 70%, специфичность 87%.

Ключевые слова: дети; коксиеллёз; лабораторная диагностика; РСК; ИФА; ПЦР.

Для цитирования: Кимирилова О. Г., Харченко Г. А. Клиническая значимость методов лабораторной диагностики коксиеллёза у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65 (12): 767-770. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-767-770>

Kimirilova O. G., Kharchenko G. A.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF LABORATORY DIAGNOSTICS METHODS FOR COXYELLOSIS IN CHILDREN

Astrakhan state medical University Ministry of health of Russia, 414000, Astrakhan, Russia

The urgency of the problem of coxyellosis in children is determined by the endemic nature of this pathology for a number of regions of Russia. The purpose of the study: to evaluate the results of diagnosis of coxyellosis in children using the methods of complement binding reaction (RSC), enzyme immunoassay (ELISA), and polymerase chain reaction (PCR). Retrospective analysis of the survey on Coxiella in 3 groups of children aged 7 to 17 years: group 1 (n=30) method RSK; group 2 (n=34) – by ELISA; group 3 (n=35) – PCR, were hospitalized in GBUZ «Regional clinical infectious hospital named. A. M. Nicholi» Astrakhan in the period from January 2010 to January 2020.

The most informative methods of diagnosis of coxyellosis in children during the first 7 days from the onset of the disease is the PCR reaction (specificity-94%, sensitivity-91%), after the 7th day of the disease ELISA (specificity -91%, sensitivity – 94%). The sensitivity of the RSC method is 70%, the specificity is 87%.

Key words: children; coxiellosis; laboratory diagnostics; RSC; ELISA; PCR.

For citation: Kimirilova O. G., Kharchenko G. A. Clinical significance of laboratory diagnostics of coxyellosis in children.

Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020;65 (12): 767-770 (in Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-12-767-770>

For correspondence: Kimirilova Olga Gennadjevna; e-mail: 0lgakim@mail.ru

Information about authors:

Kimirilova O. G. <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>;

Kharchenko G. A. <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 03.06.2020

Accepted 16.06.2020

Показатель заболеваемости коксиеллёзом в России 0,07 на 100 тыс. населения, на ряде территорий Сибири, Центральной Чернозёмной зоны Южного Федерального округа находится в интервале от 5,39 до 16,3 на 100 тыс. населения [1, 2].

Основными симптомами типичных форм коксиеллёза являются: лихорадка до 39-40°C, сопровождающаяся ознобами, головные боли, бессонница, сухой болезненный кашель, миалгии, ретробульбарные боли, увеличение размеров печени. При аэрогенном пути заражения развивается специфическая пневмония [3-6]. *Coxiella*

burnetii может длительно персистировать в организме человека, способствуя развитию затяжных и хронических форм болезни. У 50% инфицированных коксиеллёзом, болезнь протекает атипично [7, 8].

Лабораторными методами диагностики коксиеллёза являются: культуральный (выделение возбудителя из крови, мокроты, мочи на культуре клеток), биологический, серологический (РСК, РНИФ). Чаще используются ИФА (определения специфических антител (АТ) к антигенам (АГ) *Coxiella burnetii* – IgM, IgG), ПЦР – молекулярно-генетический метод обнаружения генома

Для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна, канд. мед. наук, доц. каф. детских инфекций АГМУ; e-mail: 0lgakim@mail.ru

возбудителя в крови [2,9]. Результаты серодиагностики, ПЦР при коксиеллёзе, представленные в ряде научных работ [10-13], носят неоднозначный характер по их значимости в плане постановки диагноза коксиеллёза.

Цель исследования – оценить результаты диагностики коксиеллёза у детей методами РСК, ИФА, ПЦР.

Материал и методы. Проведено ретроспективное, когортное исследование. Источниками информации являлись: «Сведения о инфекционных и паразитарных заболеваниях» Управления Роспотребнадзора Астраханской области (АО), медицинская документация – 99 карт стационарного больного, результаты обследования пациентов с верифицированным диагнозом коксиеллёза, в возрасте от 7 до 17 лет, лечившихся в ГБУЗ АО «Областная инфекционная больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахань в период с января 2010 г. по январь 2020 г.

Учитывались случаи болезни, подтвержденные результатами лабораторных исследований: 1) РСК с антигеном Бернета (СПб. НИИЭМ им. Пастера); 2) ИФА крови с использованием коммерческой тест-системы «*S. burnetii* ELISA IgM, IgG»; 3) ПЦР крови с использованием реагентов «АмплиСенс *Coxiella burnetii*» (ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

Взятие биоматериала для обнаружения антител к *S. burnetii* проводилось в день госпитализации (4,6±1,2 день от начала болезни), затем через 7-10 дней (12,6±2,8 и 21,5±1,9 день от начала болезни). Подтверждением диагноза коксиеллёза служило: наличие АТ класса IgM, нарастание титра специфических АТ в парных сыворотках крови, исследуемых в РСК и ИФА; детекция ДНК *S. burnetii*, при исследовании методом ПЦР. Всем больным проводили общеклинические и биохимические исследования крови в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным коксиеллёзом. Лабораторные исследования (общеклинические, биохимические, РСК, ИФА, ПЦР) проводились в лаборатории ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахань.

Заключение этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Statistica 6,0 (Stat Soft, USA). Количественные показатели оценивали по среднему арифметическому значению и стандартному отклонению. Сравнение количественных показателей в 3 группах обследованных (РСК, ИФА ПЦР) выполнено с применением дисперсионного анализа, качественных показателей с применением критерия χ^2 .

Результаты. Из 99 детей, вошедших в исследование, 94 (95%) приходилось на детей из организованных коллективов (школьники младших и старших классов), проживающих в городе 87 (88%). В возрастной структуре больных коксиеллёзом на долю детей в возрасте 7-10 лет приходилось 28 (28%), 11 – 14 лет – 49 (50%), старше

14 лет 22 (22%) случая коксиеллёза, от общего количества больных. Во всех возрастных группах больных коксиеллёзом преобладали мальчики до 80% (табл. 1).

Клиническая симптоматика коксиеллёза обуславливалась сочетанием лихорадки у 89 (90%) с ознобами у 56 (56%), головной болью у 26 (26%), сухим кашлем у 32 (32%), миалгией у 20 (20%), ретробульбарными болями у 12 (12%), увеличением печени у 76 (76%) пациентов, с повышением активности АЛТ до 1,4±0,3 мкмоль/л и показателя билирубина до 24,5±2,6 мкмоль/л. Изменения в общем анализе крови разнонаправленные: умеренный лейкоцитоз у 15%, лейкопения у 20%, нормоцитоз у 65%, анемия у 23%, тромбоцитопения у 6%, ускорение СОЭ у 31% из 99 больных. По результатам РСК с АГ *S. burnetii*, в парных сыворотках крови, установлено, что чувствительность этого метода исследования 70%, специфичность 87%. В первые 5-6 дней от начала болезни АТ выявлялись у 20% больных в титре 1:80,0±32,5, в конце 2-3-й нед от начала болезни у 50% в титре 1:380,0±86,5.

Исследование специфических АТ класса IgM, IgG в сыворотке крови методом ИФА проводилось у 34 больных. АТ класса IgM появлялись в крови 32 (94%) больных коксиеллёзом на 7,6±1,8 день болезни в титре 1:120,0±21,5 и у 9 (28%) из них сохранялись до 17,8±2,3 дня от начала болезни в титре 1:420,0±124,8. АТ класса IgG обнаруживались в первые 7 дней от начала болезни у 9 (26%) из 34 больных в титре 1:40,0±10,6, в конце 2-3-й нед у 32 (94%) больных в титре 1:280,0±65,9. Специфичность метода 91%, чувствительность 94% (табл. 2). У 2 (6%) пациентов, при наличии характерных симптомов коксиеллёза, специфические АТ класса IgM и IgG отсутствовали, при наличии ДНК *S. burnetii* (на 6-й день от начала болезни), что не исключает ложноотрицательный результат ИФА причины которого могут быть различными (особенности чувствительности, нарушения условий постановки реакции и др.).

Специфичность и чувствительность ПЦР по обнаружению ДНК коксиелл в сыворотке крови – 95% и 92% соответственно (табл. 2).

Максимальное количество положительных результатов ПЦР у 32 (91%) из 35 пациентов приходилось на первые 7 дней от начала болезни. У 3 (9%) пациентов, при проведении исследования после 10 дня от начала болезни, результаты ПЦР отрицательные, при наличии специфических АТ класса IgG в титре 1:140,0±34,6. Отрицательный результат ПЦР у этих больных обуславливается поздним проведением ПЦР-диагностики от начала болезни.

Приводим клиническое наблюдение. Больной А., 14 лет, поступил на стационарное лечение 15 марта 2017 г. с направительным диагнозом «Вирусная инфекция неуточненной этиологии».

Из анамнеза болезни установлено, что со 2 марта 2017 г. отмечают: повышение температуры тела до

Таблица 1

Дети, обследованные по поводу коксиеллёза

Показатель	Группы обследованных			p
	1-я (n=30)	2-я (n=34)	3-я (n=35)	
Девочки/мальчики, абс.	24/6	27/7	29/6	0,890
Возраст, годы	11,6±4,2	14,3±3,4	11,9±4,6	0,670

Примечание. 1-я группа – больные, обследованные методом РСК; 2-я группа – методом ИФА крови; 3-я группа – методом ПЦР; p – значимость качественных показателей при df=2.

39,5°C, слабость, нарушения аппетита, сна. Лечился самостоятельно симптоматическими средствами и антибактериальными препаратами. За медицинской помощью обратился 15.03.2017 г.

Эпидемиологический анамнез: проживает в сельской местности. У семьи есть подсобное хозяйство (несколько коров). Молоко употребляет в пищу без термической обработки. Все члены семьи здоровы, лихорадящих лиц в окружении больного нет.

Объективно: состояние средней тяжести. Температура тела 37,9° С. Кожные покровы чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Редкий сухой кашель. Число дыханий 18 в 1 минуту. Аускультативно дыхание проводится по всем полям. Слева в нижней доле выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, не меняющие своей локализации. Рентгенографически установлено наличие инфильтративных изменений в нижней доле левого лёгкого. Гемодинамика удовлетворительная. Число сердечных сокращений 86 в 1 мин. Тоны сердца громкие, шумов нет. Артериальное давление 110/70 мм. рт. ст. Аппетит умеренно снижен. Тошноты, рвоты нет. Зев бледно-розовой окраски. Живот мягкий, чувствительный при глубокой пальпации справа. Печень на 2 см ниже края рёберной дуги, мягко эластической консистенции. В общем анализе крови количество лейкоцитов $11,6 \times 10^9/\text{л}$, формула крови без существенных изменений. Количество эритроцитов $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $105 \times 10^9/\text{л}$. СОЭ – 15 мм/ч, билирубин – 19,7 мкмоль/л, АЛТ – 1,6 мкмоль/л. Результаты обследования на коксиеллёз от 15. 03. 2017 г.: ПЦР – отрицательная, ИФА – АТ класса IgM отсутствуют, АТ класса IgG положительные в титре 1:200 с увеличением титра АТ во второй сыворотке крови до 1:400.

Отсутствие ДНК и специфических АТ класса IgM объясняется поздним проведением исследования от начала болезни (на 14-й день). В эти сроки от начала болезни ПЦР становится отрицательной, АТ класса IgM замещаются АТ класса IgG, титр которых в динамике нарастает. В последующем АТ класса IgG к *S. burnetii* сохраняются в крови лиц, перенесших коксиеллёз. Нарастание титра АТ класса IgG в нашем примере свидетельствует о текущем заболевании и является основанием для постановки диагноза: острый коксиеллёз.

Обсуждение. По нашим данным специфичность РСК составляла 87%, чувствительность 70%. Считают, что РСК позволяет выявлять АТ к *S. burnetii* на 2-3-й неделе от начала болезни и только у 60% больных коксиеллёзом [12]. Противоположные результаты приводятся в исследовании [14], где установлены положительные результаты РСК у 27% больных коксиеллёзом на 1 нед, у 73% на 2-4 нед от начала болезни. Различия в оценке диагностической значимости РСК может обуславливаться методическим качеством исследований и различиями в оценке полученных данных. Недостатками РСК являются ретроспективный характер и длительное

наличие комплементфиксирующих АТ у переболевших коксиеллёзом, возможность перекрестных реакций у больных с брюшным тифом, орнитозом, что снижает значимость РСК для диагностики острого коксиеллёза. Учитывая длительное наличие АТ в крови людей, перенесших коксиеллёз, РСК может использоваться для выявления иммунных лиц среди населения эндемичных по коксиеллёзу территорий.

При изучении серологических маркёров коксиеллёза в ИФА, у лихорадящих больных, на наличие специфических АТ класса IgM и IgG к *S. burnetii* выявлено 17,2% серопозитивных лиц с высоким титром АТ нарастающих в динамике; считается, что это позволяет диагностировать коксиеллёз и установить период болезни [13]. Специфические АТ класса IgM к *S. burnetii* обнаруживались у 59% пациентов в течение 2 нед от начала болезни, а АТ класса IgG у 55% больных с 7 по 32 день от начала болезни [14]. По нашим данным специфичность ИФА к *S. burnetii* составляла 91%, чувствительность 94%.

При оценке результатов ИФА необходимо учитывать, что IgM появляются в крови больных коксиеллёзом в конце 1-й недели от начала болезни и достаточно быстро исчезают. IgG обнаруживаются позже и могут сохраняться в крови в течение длительного времени после перенесенного заболевания, что требует проведения дополнительного обследования с целью определения нарастания титра АТ класса IgG, обнаружения ДНК возбудителя методом ПЦР (в зависимости от длительности заболевания). Определение АТ к *S. burnetii* позволяет установить стадию патологического процесса при коксиеллёзе: наличие IgM (при отсутствии IgG) указывает на острое течение коксиеллёза, нарастание титра АТ класса IgG (в сочетании или без IgM) свидетельствует о хроническом течении болезни или начале периода реконвалесценции коксиеллёза. Специфичность ПЦР крови, по нашим данным, составляет 95%, чувствительность 92%. ПЦР необходимо проводить в течение первых двух недель от начала болезни и до начала антибактериальной терапии, потому что она быстро становится отрицательной при появлении и нарастании титра специфических АТ [10]. Положительный результат ПЦР на наличие в крови ДНК возбудителя свидетельствует об острой стадии коксиеллёза [15].

Заключение. Результаты исследования позволяют считать, что наиболее информативными методами диагностики коксиеллёза у детей являются: в течение первых 7 дней от начала болезни ПЦР (специфичность – 95%, чувствительность – 92%), после 7 дня от начала болезни ИФА (специфичность – 91%, чувствительность – 94%).

Сероконверсия АТ к *S. burnetii* в парных сыворотках крови в 4 раза и более свидетельствует об остром коксиеллёзе, отсутствие сероконверсии является следовой реакцией ранее перенесенного заболевания.

Таблица 2

Диагностическая значимость методов лабораторной диагностики коксиеллёза у детей

Методы исследования	Количество больных	Специфичность метода, %	Чувствительность метода, %
РСК с АГ Бернета	30	87	70
Определение АТ в сыворотке крови методом ИФА	34	91	94
Определение ДНК коксиел Бернета методом ПЦР	35	95	92

Подтверждением диагноза острый коксиеллёз являются: наличие ДНК *C. burnetii* в крови и/или IgM, увеличение титра IgG в парных сыворотках крови.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 5, 10, 15 см. REFERENCES)

1. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Рубальский О.В., Красков А.В., Горева В.Н. Возрастные аспекты клинико-эпидемиологических проявлений коксиеллёза. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012;6:16-9.
2. Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2015; 4: 49-54.
3. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002.
6. Кимирилова О.Г., Красилова И.М., Демина О.А., Лендова Л.С., Хаймин Е.В. Клинико-эпидемиологические особенности лихорадки Ку у детей. *Детские инфекции. Материалы XVIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».* М.; 2019;18:71-2.
7. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека. Руководство для врачей. СПб: ЭЛБИ-СП; 2002.
8. Инфекционные болезни: Национальное руководство. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
9. Панферова Ю.А., Фрейлихман О.А., Токаревич Н.К., Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М. Сравнение диагностической эффективности методов детекции *Coxiella burnetii* в крови больных лихорадкой Ку на основе амплификации фрагментов гена 16Sp РНК (стандартная ПЦР) и гена gro EL (ПЦР в режиме реального времени). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016; 3: 70-4.
11. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Неталиева С.Ш., Горева О.Н. Особенности эпидемиологии и лабораторной диагностики коксиеллеза в Астраханской области. *Инфекция и иммунитет.* 2013; 3(2):136.
12. Фрейлихман О.А., Токаревич Н.К., Кондрасева В.Д. Лабораторные методы диагностики Ку лихорадки и генотипирование *Coxiella burnetii*. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 49-60.
13. Чекалова Т.А., Шныков С.Н., Неталиева С.Ш., Бабаева М.А. Диагностическая значимость определения спектра антител к *Coxiella burnetii* в I и II фазовых состояниях. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018; 23(4):165-7.
14. Карпенко С.Ф. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение некоторых факторов резистентности у больных коксиеллезом. Дис... д-ра мед. наук. М.; 2017.

REFERENCES

1. Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Kasimova N.B., Rubalsky O.V., Kraskov A.V., Goreva V.N. Age-related aspects of clinical and epidemiological manifestations of coxiellosis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2012;6:16-9.(in Russian)

2. Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.U., Ezhlova E.B., Demina U.V. Incidence of Ku fever in the Russian Federation and European countries: realities and problems. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2015; 4: 49-54.(in Russian)
3. Uchaykin V.F. *Guide to infectious diseases in children [Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam u detey].* Moscow: GEOTAR-Media; 2002.(in Russian)
4. Wielders C.C., Teunis P.F., Hermans M.H., Van der Hoek W., Schneeberger P.M. Kinetics of antibody response to Coxiella burnetii infection (Q fever): Estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics.* 2015; 13: 37-43.
5. Eldin S., Mélenotte S., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S. et. al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews.* 2017; 30(1): 115-90.
6. Kimirilova O.G., Krasilova I.M., Demina O.A., Lendova L.S., Haimin E.V. Clinical and epidemiological features of Cu fever in children. Children's infections. Materials of the XVIII Congress of children's infectious diseases of Russia "Current issues of infectious pathology and vaccination"[*Detskie infektsii. Materialy XVIII Kongressa detskikh infektsionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infektsionnoj patologii i vaksिनoprofilaktiki»*]. Moscow. 2019; 18:71-2.(in Russian)
7. Loban K.M., Lobzin U.V., Lukin E.P. Human Rickettsioses [Rickettsiozy cheloveka]. A guide for physicians. St.Petersburg: ALBI-SP; 2002.(in Russian)
8. Infectious diseases: National leadership [Infektsionnye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo]. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.A., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.(in Russian)
9. Panferova U.A., Freilikhman O.A., Tokarevich N.K., Karpenko S.F., Galimzyanov H. M. Comparison of diagnostic effectiveness of methods for detecting *Coxiella burnetii* in the blood of patients with Ku fever based on the amplification of fragments of the 16Sp RNA gene (standard PCR) and the gro EL gene (real-time PCR). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016;3:70-4.(in Russian)
10. Schneeberger P.M., Hermans M.H., van Hannen E.J., Schellekens J.J., Leenders A.C., Wever P.C. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and vaccine Immunology.* 2010;17(2): 286-90.
11. Karpenko S.F., Galimzyanov H. M., Netaliev S.S., Goreva O.N. Features of epidemiology and laboratory diagnostics of coxyellosis in the Astrakhan region. *Infektsiya i immunitet.* 2013; 3(2):136.(in Russian)
12. Freidlikhman O.A., Tokarevich N.K., Kondrasheva V.D. Laboratory methods for diagnosing Cu fever and genotyping *Coxiella burnetii*. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2017; 2: 49-60.(in Russian)
13. Chekalova T.A., Shnykov S.N., Netaliev S.S., Babayeva M.A. Diagnostic significance of determining the spectrum of antibodies to Coxiella burnetii in phase I and II States. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2018;23(4): 165-7.(in Russian)
14. Karpenko S.F. Clinical-pathogenetic and prognostic value of some resistance factors in patients with coxyellosis. Diss. Moscow; 2017. (in Russian)
15. Jager M.M., Weers-Pothoff G., Hermans M.A., Meekelenkamp J.E., Schellekens J.A., Renders N.M. et. al. Evaluation of a diagnostic algorithm for acute Q fever in an outbreak setting. *Clinical and vaccine Immunology.* 2011; (18): 963-8.

Поступила 03.06.20

Принята к печати 16.06.20