

# Химиотерапия и химиопрофилактика риккетсиозов и коксиеллёза на современном этапе

Э. А. ЯКОВЛЕВ, Е. П. ЛУКИН, С. В. БОРИСЕВИЧ

Филиал 48 Центрального НИИ Министерства обороны России — Вирусологический центр, Сергиев Посад

## Present Stage of Chemotherapy and Chemoprophylaxis of Rickettsiosis and Q Fever

E. A. YAKOVLEV, E. P. LUKIN, S. V. BORICEVICH

Branch of Central Research Institute No. 48, Ministry of Defense of the Russian Federation, Virological Centre, *Sergiev Posad*

Анализ опубликованных экспериментальных и клинических данных по химиопрофилактике и химиотерапии риккетсиозов и коксиеллёза подтверждает сохраняющуюся роль доксициклина — основного препарата выбора. Средством второго плана при лечении риккетсиозов и острой формы Ку-лихорадки является хлорамфеникол. В педиатрической практике и при лечении риккетсиозов у беременных женщин хорошо зарекомендовали себя представители макролидов азитромицин и кларитромицин. Лечение острых и хронических форм Ку-лихорадки требует использования доксициклина, фторхинолонов, ко-тримоксазола и гидроксυχлороквина в режиме комбинированной терапии. Сделан вывод о необходимости испытания новых препаратов *in vivo*, а также исследования перспективных представителей из числа макролидов и фторхинолонов. Указывается на ускорение клинических испытаний нового препарата из числа глицилциклинов — тигециклина, экспериментально подтвердившего очень высокую активность против возбудителя лихорадки Ку.

**Ключевые слова:** риккетсиоз, коксиеллёз, антибиотики, экспериментальные, клинические данные, обзор.

The analysis of the published experimental and clinical data on chemoprophylaxis and chemotherapy of rickettsiosis and Q fever confirmed the preserved role of doxycycline, the main drug of choice in the treatment of the diseases, then followed chloramphenicol. Macrolides, such as azithromycin and clarithromycin proved to be useful in pediatric practice and the treatment of pregnant women with rickettsiosis. The treatment of acute and chronic Q fever required the use of doxycycline, fluoroquinolones, co-trimoxazole and hydroxachloroquine in combined therapy. It is concluded that *in vivo* studies of novel drugs and investigation of prospective macrolides and fluoroquinolones are necessary. Clinical trials of a new glycylicline, i.e. tigecycline, which experimentally showed highly strong activity against the Q fever pathogen, should be accelerated.

**Key words:** rickettsiosis, Q fever, antibiotics, experimental data, clinical data, review.

В настоящее время, как и в прошлом столетии, сохраняется эпидемическая значимость риккетсиозов и коксиеллёза и прослеживается интерес научной и медицинской общественности к их антибиотикотерапии [1—6].

Мишенью для риккетсий в организме млекопитающего являются высокоспециализированные клетки крови и эндотелия сосудов. Контакт клеток мишеней с микроорганизмами в месте их входных ворот из-за особенностей механизмов заражения, позволяет патогенам избегать воздействия цитокинов 1-й фазы иммунного ответа и первоначально формировать локальный инфекционный процесс на внутриклеточном уровне. Системное поражение организма наступает позднее в резуль-

тате последующего межклеточного и гематогенного распространения возбудителя [3, 7, 8].

Цикл развития *Coxiella burnetii* в организме млекопитающего имеет свои особенности и последствия. Развиваясь внутри фаголизосом, коксиеллы не оказывают повреждающего действия на клетки организма человека или животного, что приводит к формированию персистенции патогена и хронизации инфекционного процесса с тяжёлыми последствиями, несмотря на длительность интенсивного лечения [9, 10].

Кроме того, коксиеллёз наносит большой экономический ущерб в сельском хозяйстве, вызывая у заражённого крупного и мелкого рогатого скота бесплодие, аборт и рождение слаборазвитого потомства [1, 6, 11].

Учитывая особенности облигатного внутриклеточного паразитизма риккетсий и коксиелл, поиск среди различных классов антибиотиков основан на оценке их представителей не только по

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 141306 Московская обл., Сергиев Посад-6. Вирусологический центр.

антибактериальной активности, но и по способности проникать и пролонгированно действовать на патоген внутри инфицированной клетки [2, 3, 6].

О достоверности экстраполяции результатов экспериментов на клиническую практику судят на основании результатов скрининга перспективных антибиотиков в экспериментах на куриных эмбрионах, культурах клеток, лабораторных животных и прогноза их противоэпидемического действия с использованием естественного переносчика заболевания.

У нас в стране была проведена экспериментальная оценка чувствительности возбудителя эпидемического сыпного тифа к ряду антибиотиков [12]. Исследовалась активность тетрациклинов (доксциклин, миноциклин), ансамицинов (рифампицин), фторхинолонов (офлоксацин, ципрофлоксацин), амфениколов (левомицетин) и макролидов (эритромицин). Результаты проведенных экспериментов были учтены при разработке раздела «Методических указаний по экстренной профилактике и лечению опасных инфекционных заболеваний», где было зафиксировано, что основным медицинским препаратом выбора для экстренной профилактики и лечения эпидемического сыпного тифа является доксициклин, применяемый в суточной дозировке 200 мг *per os* в течение 7 суток [13].

В настоящее время, рассматривая проблему разработки средств профилактики и лечения риккетсиозов и коксииеллёза, мы вынуждены учитывать накопленный опыт зарубежных исследователей, поскольку число отечественных публикаций в этой области исследований резко сократилось.

К важным достижениям в этом направлении следует отнести развитие методологии определения антириккетсиозной и антикоксииеллёзной активности медицинских препаратов с использованием различных клеточных культур: Vero, L929, макрофагоподобных клеток P388D1 и J774 [14–17]. При отдельных модификациях основная суть заключалась в следующем. Монослой клеток, образовавшийся во флаконах, заражали риккетсиями или коксииеллами, инкубировали, а затем часть из них обрабатывали расчётной дозой антибиотика (флаконы без внесения препарата служили в качестве контроля). Для оценки доли инфицированных клеток использовали световую микроскопию или метод флуоресцирующих антител. При работе с коксииеллами использовали ПЦР в реальном времени [18]. Метод оценки эффективности препаратов в культурах клеток позволял проводить оценку активности лекарственных препаратов в случае использования штаммов и изолятов *S.burnetii*, вызывающих хроническую инфекцию у человека.

С конца XX столетия ведущие позиции в данном направлении исследований по праву принадлежат французским ученым во главе с докто-

ром D. Raoult. В Марселе, в госпитале Тимон функционирует специализированная лаборатория ВОЗ, где проводятся разноплановые работы с возбудителями риккетсиозов и коксииеллёза с использованием культур клеток Vero и L929 [1, 14]. В данной лаборатории впервые осуществлено изучение в культурах клеток минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков для патогенных и апаатогенных для человека 27 видов риккетсий [14].

Практически в это же время группой американских ученых была проведена оценка активности антибиотиков против 4 видов риккетсий в культуре клеток Vero [19, 20]. Их данные позволили расширить информацию французских исследователей по группе макролидов. Результаты объединённых публикаций [14, 19, 20], представленных в табл. 1, позволяют отметить следующие.

Во-первых, использование клеточных культур создает возможность для точного установления МПК антибиотиков при внутриклеточном воздействии на патоген.

Во-вторых, обладая практически одним и тем же механизмом действия (ингибирование синтеза белка), представители различных классов антибиотиков согласно величинам подавляющих доз, как и предполагалось, неравнозначны по своей активности.

В-третьих, наибольшим риккетсиостатическим проявлением обладают антибиотики с широким спектром действия, клеточной и тканевой направленностью и с пролонгированным периодом полувыведения из организма.

И, наконец, изученные виды риккетсий обладают наибольшей чувствительностью к тетрацикламам, ансамицинам, хинолонам/фторхинолонам, а также к азалидам и отдельным представителям макролидов. Из числа последних для клинических испытаний были рекомендованы полусинтетические препараты кларитромицин и азитромицин.

Наибольшее прикладное значение клеточные культуры приобрели при исследовании чувствительности к антибиотикам штаммов и изолятов *S.burnetii*, вызывающих острое или хроническое течение лихорадки Ку.

М. Yeaman и соавт. [21] с использованием культуры *S.burnetii* 1-й фазы, штамм Nine Mile оценили в культуре клеток L929 чувствительность к 16 антибиотикам (новобиоцин, налидиксовая кислота, дифлоксацин, ципрофлоксацин, оксолиновая кислота, рифампицин, тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол, эритромицин, гентамицин, стрептомицин, сульфаметаксазол, триметоприм, пенициллин G и полимиксин В). Культуру *S.burnetii*, штамм Nine Mile считают референтной, вызывающей острую форму лихорадки Ку. Коксииеллы, находящиеся внутри инфици-

Таблица 1. Результаты сравнительной оценки чувствительности риккетсий к антибиотикам *In vitro*

| Класс антибиотиков и их представители            | МПК, мкг/мл, по данным различных исследователей |             |             |             |            | американских    |                   |                     |                      |  |
|--|---|-------------|-------------|-------------|------------|-----------------|-------------------|---------------------|----------------------|--|
|  | группа 1  | группа 2    | группа 3    | группа 4    | группа 5   | <i>R. acari</i> | <i>R. solonit</i> | <i>R. rwoyackii</i> | <i>R. rickettsii</i> |  |
| Тетрациклины (доксипицилин)                      | 0,06–0,125                                      | 0,06–0,125  | 0,06–0,25   | 0,06–0,25   | 0,06–0,125 | 0,25            | 1,0               | 0,125               | 0,5                  |  |
| Амфениколы (тиафеникола глицинат алетилпистенат) | 0,5–2,0   | 0,5–2,0     | 0,5–4,0     | 0,5–2,0     | 1,0–2,0    | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| Ансампины (рифампицин)                           | 0,06–1,0  | 0,03–0,5    | 0,06–0,5    | 2,0–4,0     | 0,06–0,25  | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| Бета-лактамы (амоксциллин)                       | 128,0   | 128,0–256,0 | 128,0–256,0 | 128,0–256,0 | 128,0      | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| Аминогликозиды (гентамицин)                      | 4,0–8,0   | 8,0–16,0    | 8,0–16,0    | 8,0–16,0    | 16,0       | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| Фторхинолоны:                                    |   |             |             |             |            |                 |                   |                     |                      |  |
| ципрофлоксацин                                   | 0,5–1,0   | 0,5–1,0     | 0,25–1,0    | 0,25–1,0    | 0,5–1,0    | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| офлоксацин                                       | 0,5–1,0   | 0,5–1,0     | 0,25–2,0    | 0,5–1,0     | 1,0        | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| пefлоксацин                                      | 0,5–2,0   | 0,5–1,0     | 0,5–1,0     | 0,5–1,0     | 1,0        | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| Макролиды и азалиды:                             |   |             |             |             |            |                 |                   |                     |                      |  |
| эритромицин                                      | 2,0–8,0   | 2,0–8,0     | 2,0–8,0     | 1,0–8,0     | 0,125–1,0  | 16,0            | 8,0               | 2,0                 | 16,0                 |  |
| кларитромицин                                    | 1,0–4,0   | 0,5–4,0     | 0,5–4,0     | 0,5–2,0     | 0,5–1,0    | 2,0             | 4,0               | 0,125               | 8,0                  |  |
| джозамицин                                       | 0,5–1,0   | 0,5–1,0     | 0,5–1,0     | 0,5–2,0     | 0,5–1,0    | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| пристинамицин                                    | 1,0–4,0   | 1,0–8,0     | 2,0–4,0     | 1,0–4,0     | 2,0–4,0    | —               | —                 | —                   | —                    |  |
| азитромицин                                      | —   | —           | —           | —           | —          | 0,25            | 16,0              | 0,25                | 8,0                  |  |
| дирипромицин                                     | —   | —           | —           | —           | —          | 16,0            | 16,0              | 16,0                | >32                  |  |
| рокситромицин                                    | —   | —           | —           | —           | —          | 8,0             | 16,0              | 1,0                 | 16,0                 |  |
| 14-гидроксид-кларитромицин                       | —   | —           | —           | —           | —          | >32,0           | 0,36              | 0,041               | 0,45                 |  |

**Примечание.** Группы риккетсий: 1 — *R. rickettsii*, *R. solonit*; Мюссан, Сеуен и Израил; *R. sibirica*, *R. australis* и *R. acari*; 2 — *R. japonica*, *R. honei*, *R. solonit*; Астрахань, *R. africae*, *R. helvetica*, «*R. mongolotimonae*», strain 13B, и человеческий изолят *R. slovaca*; 3 — *R. bellii*, *R. canadensis*, *R. helvetica*, *R. solonit* M 1, *R. parkeri* и «Thai tick typhus rickettsia»; 4 — *Var 29*, *R. massiliae*, *R. aeschlimannii*, *R. montana*, *R. rhiriserhaii*; 5 — *R. typhi*, *R. prowazekii*.

рованных клеток L929, проходили последовательные пассажы (свыше 1,5 лет) во флаконах с чистой культурой клеток. Для оценки эффективности антибиотика вносили во флаконы с инфицированными клетками в концентрации 10 мкг/мл; исключением являлся рифампицин, доза которого составляла 1 мкг/мл. Через 10 суток просматривали монослой клеток (не менее 300), окрашенных по Gimenez, используя световую микроскопию. Параллельно готовили препараты на подложках для проведения электронной микроскопии. В результате проведенных исследований выявлена высокая активность дифлоксацина, ципрофлоксацина и оксолиновой кислоты, МПК<sub>50</sub> которых составляли 1,2; 1,6 и 3,2 мкг/мл соответственно. Практически указанным фторхинолонам не уступал рифампицин.

В последующих исследованиях М. Yeaman и соавт. [22] для инфицирования культуры клеток L929 дополнительно использовали референтный штамм Priscilla, вызывающий хроническое течение лихорадки Ку. С использованием культур возбудителя лихорадки Ку — штаммов Nine Mile и Priscilla на фоне применения рифампицина, доксицилина и пяти фторхинолонов (ципрофлоксацин, дифлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин и пefлоксацин) оценивали эффективность препаратов при остром и хроническом течении инфекции. Концентрации испытуемых антибиотиков составляли: для доксицилина — 20 мкг/мл, рифампицина — 1 мкг/мл и всех фторхинолонов — 5 мкг/мл. Установлены МПК<sub>50</sub> для 4 фторхинолонов против штамма Priscilla (для офлоксацина — 0,5 мкг/мл, пefлоксацина — 2,2 мкг/мл, норфлоксацина — 2,4 мкг/мл, ципрофлоксацина — 2,5 мкг/мл). То есть, фторхинолоны представляют определённый интерес при лечении острых и хронических форм коксиселлёза. В то же время отмечается, что чувствительность штамма Priscilla к офлоксацину (5 мкг/мл), рифампицину (1 мкг/мл) и доксицилину (10 мкг/мл) снижается по мере увеличения длительности его культивирования в монослое клеток L929 с 22 дней до более 400 суток.

D. Raoult и соавт. [23] в своих исследованиях использовали культуру клеток Hela, выращенную при 37°C с добавлением 10% CO<sub>2</sub>. Культуру клеток инфицировали тремя референтными штаммами *S. burnetii* (Nine Mile — острая форма кок-

сиеллеза, Priscilla и Q212 — хроническая форма) и 10 изолятами, полученными от больных хронической формой Ку-лихорадки. Была оценена активность 12 антибиотиков (табл. 2) после того, как в контроле методом световой микроскопии подсчитывали не менее 90% инфицированных клеток. Эффективность воздействия антибиотиков на патоген учитывали по результатам непрямой иммунофлуоресценции. Установлено, что из 12 испытанных антибиотиков неэффективными оказались амоксициллин (4 мкг/мл) и амикацин (8 мкг/мл). Культура *S.burnetii*, штамм Nine Mile, вызывающая острую форму коксиеллёза, оказалась наиболее чувствительной из всех исследованных штаммов и изолятов. Наибольшей активностью обладали доксициклин, миноциклин, тетрациклин, рифампицин и ко-тримоксазол, несколько уступали им офлоксацин, пefлоксацин и хлорамфеникол. Умеренной активностью отличался ципрофлоксацин, еще в большей степени ему уступал эритромицин. На основании проведенных исследований авторы указывают на перспективность использования при лечении хронических форм лихорадки Ку комбинации тетрациклинов с перспективными фторхинолонами и ко-тримоксазолом.

М. Maurin и D. Raoult [24] впервые оценили действие представителя макролидов кларитромицина на *S.burnetii*. Бактериостатическую активность кларитромицина определяли в отношении штаммов Nine Mile, Q212, Priscilla и ME9 с использованием монослоя культуры клеток Hela, выращенной при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Инфицированность клеток подтверждали методом непрямой иммунофлуоресценции. Кларитромицин и параллельно эритромицин вводили в дозировках 0,5; 1, 2, 4 и 8 мкг/мл. Наличие коксиелл определяли на 6-е сутки инкубирования. Наилучший результат по всем испытанным штаммам *S.burnetii* был достигнут при использовании кларитромицина в концентрации 4,0 мкг/мл. При концентрации свыше 4,0 мкг/мл кларитромицин проявлял цитотоксическое действие. Эритромицин уступал по своей активности кларитромицину, проявляя умеренное подавление роста культуры *S.burnetii*, штамм Nine Mile при использовании его в концентрациях 4 и 8 мкг/мл.

N.Yabarit-Fldighieri и соавт. [25] с использованием культур клеток Hela и L929 и 15 штаммов *S.burnetii* провели оценку экспериментальных образцов препаратов РД127, 391 и РД131, 628. Их подавляющие концентрации для штаммов, вызывающих острую и хроническую инфекцию, оказалась на уровне <1 мкг/мл. Лишь при использовании одной культуры коксиелл — штамма MP10 результат оказался средним.

Проведена сравнительная оценка эффективности *in vitro* новых препаратов тровафлоксацина [26] и линезолида [27] в случае их использования

Таблица 2. Результаты оценки чувствительности 13 штаммов *S.burnetii* к антибиотикам

| Штамм, изолят | Исследуемый антибиотик и его концентрация, мкг/мл |                  |                 |                     |                    |                     |                 |                  |                  |                 |                   |               |
|---------------|---|------------------|-----------------|---------------------|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|---------------|
|               | эритромицин, 1,0                                  | пefлоксацин, 1,0 | офлоксацин, 1,0 | ципрофлоксацин, 1,0 | хлорамфеникол, 8,0 | ко-тримоксазол, 2,0 | рифампицин, 4,0 | тетрациклин, 4,0 | доксициклин, 4,0 | миноциклин, 4,0 | амоксициллин, 4,0 | амикацин, 8,0 |
| Nine Mile     | I   | S                | S               | S                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| Priscilla     | R   | S                | S               | I                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| Q212          | R   | I                | S               | I                   | I                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 1          | R   | S                | S               | S                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 12         | R   | S                | S               | I                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 3          | I   | S                | S               | S                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 4          | I   | S                | S               | I                   | I                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 5          | I   | S                | S               | I                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 6          | R   | S                | S               | I                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| MP 7          | I   | S                | S               | S                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 8          | I   | S                | S               | S                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| ME 9          | I   | I                | I               | I                   | I                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |
| MAN 10        | R   | I                | S               | I                   | S                  | S                   | S               | S                | S                | S               | R                 | R             |

Примечание. S — подавление роста; I — уменьшение роста; R — наличие резистентности, нормальный рост.

в отношении *S.burnetii* наряду с фторхинолонами, доксициклином и кларитромицином. Установлено, что в отношении культуры *S.burnetii* штаммов Nine Mile и Q212, а также 8 греческих изолятов trovafloxacin обладал такой же МПК, как и офлоксацин (от 1 до 2 мкг/мл). Для других антибиотиков, воздействующих на возбудитель в культуре клеток Vero, аналогичные показатели МПК оказались следующими: для пefлоксацина — 1—4 мкг/мл, ципрофлоксацина — 4—8 мкг/мл, доксициклина — 1—2 мкг/мл, кларитромицина — 2—4 мкг/мл. Новый синтетический антибиотик линезолид обладал такой же МПК, как и кларитромицин (2—4 мкг/мл). Остальные показатели по другим группам антибиотиков [27] оказались идентичными ранее представленным [26].

Группой исследователей проведено испытание моксифлоксацина, относимого к перспективным препаратам IV поколения группы фторхинолонов [28, 29]. С использованием культур клеток L929 и HeLa, инфицированных *S.burnetii*, штаммы Nine Mile, Priscilla и Q212 было установлено, что МПК моксифлоксацина находится в пределах от 0,5 до 1 мкг/мл. Для офлоксацина, пefлоксацина и доксициклина этот показатель колебался от 1 до 2 мкг/мл. Моксифлоксацин не обладал бактерицидной активностью в отношении изученных штаммов *S.burnetii* даже при увеличении его концентрации до 4 мкг/мл.

В последнее время большой интерес проявляется к тигециклину — антибиотику из группы глицилциклинов. Обладая широким спектром действия, данный антибиотик в 3 и 20 раз интенсивнее блокирует синтез бактериальных белков по сравнению с миноциклином и тетрациклином соответственно [30].

Эффективность тигециклина была испытана в культуре клеток Vero в отношении *S.burnetii*, штаммы Nine Mile и Q212, а также 8 греческих изолятов, выделенных от больных в острой форме болезни. Параллельно сравнивали эффективность хорошо зарекомендовавших себя доксициклина, линезолида, trovafloxacin, офлоксацина, кларитромицина и ципрофлоксацина. Тигециклин проявлял высокую эффективность, его МПК колебалась от 0,25 (80%) до 0,5 мкг/мл. МПК других антибиотиков составляли: для доксициклина, trovafloxacin и офлоксацина — от 1 до 2 мкг/мл, линезолида и кларитромицина — от 2 до 4 мкг/мл, ципрофлоксацина — от 4 до 8 мкг/мл. Авторами сделан вывод о необходимости испытания тигециклина в клинических условиях [31].

Обобщая цикл работ, выполненных с риккетсиями и коксидиями с использованием постоянных культур клеток, можно отметить общую закономерность: различные группы исследователей, работая в стандартных, контролируемых условиях

с культурами клеток, при оценке эффективности антибактериальных медицинских препаратов получали достоверные и в достаточной степени сопоставимые результаты по величинам подавляющих, нетоксичных для клеток доз. Подобного рода исследования дают веские основания для дальнейшей проработки отобранных препаратов непосредственно в клинических условиях.

Первые шаги в данном направлении были сделаны в прошлом столетии педиатрами при лечении широко распространенного риккетсиоза — Марсельской лихорадки (*R.conorii*). В клинических условиях у детей в возрасте от 1 года до 13 лет сравнивали препараты из группы тетрациклинов (тетрациклина гидрохлорид) и макролидов (эритромицин). Дети получали лекарства *per os* в течение 10 суток, всего было пролечено 80 человек. Одной группе детей, насчитывающей 146 человек, назначали эритромицин из расчёта 50 мг/кг массы (12,5 мг 4 раза в сутки), а тетрациклин — 40 мг/кг веса (10 мг 4 раза в сутки). В целом более высокую эффективность проявил тетрациклин, однако у детей до 8 лет воздействие эритромицина оказалось равноценным. Это позволило сделать вывод о том, что при лечении больных Марсельской лихорадкой в данном возрасте эритромицин может быть альтернативой тетрациклину [32].

При лечении детей, заболевших Марсельской лихорадкой, хорошо зарекомендовали себя представители макролидов: кларитромицин [33] и азитромицин [34]. Итальянские клиницисты назначали детям кларитромицин в течение 7 и 3 суток соответственно в дозировках 15 мг/кг массы (2 раза в сутки *per os*) и 10 мг/кг массы (однократно, *per os*). При испытании кларитромицина в качестве контрольного препарата использовали хлорамфеникол из расчёта 50 мг/кг массы (4 раза в сутки, *per os*). При введении кларитромицина и азитромицина, обладающих большой продолжительностью полувыведения, сокращался лихорадочный период и не наблюдалось токсических проявлений, характерных для хлорамфеникола в детском возрасте.

Следовательно, на примере возбудителя Марсельской лихорадки была подтверждена возможность и необходимость использования указанных представителей макролидов в педиатрической практике, особенно в раннем детском возрасте. Данные рекомендации [33, 34] были разработаны специалистами детского госпиталя г. Палермо при лечении 415 больных Марсельской лихорадкой [35].

В борьбе с риккетсиозами нельзя исключить накопленный опыт успешного применения представителя класса амфениколов — хлорамфеникола. Этот препарат, наряду с доксициклином, использовали во время вспышек эпидемического сыпного тифа в Эфиопии (1972—1974 гг.), Бурунди (1971, 1972, 1995 гг.), Руанде (1971 г.) и в России

(1957—1979 гг.). Его применяли во Вьетнаме (1966, 1970 гг.), Таиланде (1991 г.) при лечении людей, инфицированных *O.tsutsugamushi*. Препарат назначался перорально по 500 мг 4 раза в сутки, курс лечения составлял от 4 до 10 суток (цит. [по 3]).

Этот же препарат в дозе 50—70 мг/кг массы тела рекомендуют больным клещевыми риккетсиозами с выраженной гиперчувствительностью к антибиотикам тетрациклинового ряда [36].

С 1980 года для применения в клинической практике инфекционных заболеваний были предложены фторхинолоны. На фармацевтическом рынке РФ для перорального и парентерального применения представлены следующие их представители: цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и пефлоксацин. Подобно макролидам фторхинолоны обладают способностью создавать высокие тканевые концентрации и проникать в клетки фагоцитарной системы без внутриклеточной трансформации [37—39].

Так, например, цiproфлоксацин широко практиковался при лечении средиземноморской пятнистой лихорадки и эндемического сыпного тифа в дозировке 500 мг, *per os*, 2 раза в сутки. Причем он использовался как при монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками тетрациклинового ряда [40—42].

Особую трудность представляет этиотропное лечение лихорадки Ку из-за частой склонности перехода в хроническую форму заболевания. Причем наиболее часто признаком хронического коксиеллёза являются эндокардиты с поражением сердечных клапанов. Летальность среди таких больных может достигать 65% [43—49].

Лечение коксиеллёза в РФ проводится в основном антибиотиками тетрациклиновой группы и хлорамфениколом. К. М. Лобан с соавторами [3] рекомендует схему лечения, включающую назначение тетрациклина в дозе 0,4—0,6 г в сутки в течение 3 дней с последующим проведением терапии в течение 5—7 суток, но при уменьшении дозировки препарата до 0,3—0,4 г в сутки. В конечном итоге продолжительность перорального лечения должна составлять 8—10 суток. Указанная схема предусматривает возможность сочетанного применения тетрациклина по 0,3 г 4 раза в день и хлорамфеникола по 0,5 г 4 раза в день. Авторы не исключают перехода на рифампицин и эритромицин, если возникают проблемы с переносимостью тетрациклинов. Кроме того, они убеждены, что данная схема более надёжна при острой форме заболевания и тем не менее возможность рецидивов не исключается.

В другом сообщении отечественных специалистов [50] хорошие результаты были получены при назначении тетрациклина в дозировке 0,6—0,8 г в сутки. Но и в этом случае частота рецидивов дости-

гала 9,5%. Назначение хлорамфеникола (левомицетина) и пенициллина оказалось менее эффективным, при этом использование хлорамфеникола приводило к возникновению побочных реакций у 5,2% пациентов.

Проблему лечения лихорадки Ку D. Raoult объясняет не только особенностями биологии возбудителя заболевания, но и характером его протекания. От этого во многом зависит своевременность постановки диагноза и эффективность выбранной стратегии лечения. Для острой формы характерны высокая температура, пневмония и гепатит. При неправильной постановке диагноза более чем в 70% случаев развивается хроническая форма, сопровождающаяся эндокардитом. В то же время атипичная форма лихорадки Ку наблюдается не менее чем у 50% пациентов [51, 52]. Подтверждением последнего является сообщение о трёх случаях атипичной формы лихорадки Ку у солдат США, воевавших в Ираке. Два пациента имели симптомы острого холецистита, один — острого респираторного заболевания [53]. В результате произошла задержка с назначением специфического лечения доксициклином, азитромицином и левофлоксацином.

Несвоевременность лечения порой объясняется тем, что местные органы здравоохранения давно не сталкивались с этим заболеванием. Например, впервые сообщается о случаях заболевания лихорадкой Ку в Омане. Первый пациент поступил, имея в анамнезе 4-недельную повышенную температуру и тяжелейшую форму пневмонии неизвестной этиологии. После проведённого лечения эритромицином (500 мг, внутривенно, 4 раза в сутки) пациент был выписан, но приблизительно через год у него был диагностирован хронический перикардит. Больному было проведено лечение доксициклином (100 мг, *per os*, 2 раза в день). Второй больной поступил спустя 3 недели после заболевания. Причина температурной реакции оставалась невыясненной, пока серологически не были выявлены антитела к II фазе *C.burnetii* (1:1280). Больной выздоровел после проведённой терапии доксициклином [54].

Аналогичная ситуация наблюдалась в пустыне штата Южная Калифорния в США. Шесть случаев заболевания лихорадкой Ку были зафиксированы на ранчо за последние 32 года. При своевременном обращении острую форму заболевания удалось ликвидировать назначением в течение 2 недель доксициклина (200 мг в день, *per os*). При лечении хронических форм помимо доксициклина в терапевтическую схему включали клиндамицин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин или хинолоны. При хронических эндокардитах с целью изменения рН в фаголизосомах дополнительно включали гидроксихлороквин [55].

D. Raoult и возглавляемый им коллектив сотрудников придерживаются позиции, предусматривающей дифференцированный подход при лечении кокциеллёза. С учётом состояния пациента он должен быть избирательным при лечении острых и хронических форм лихорадки Ку и особенно шадящим в педиатрической практике и при терапии беременных женщин [47].

A. Gikas с соавторами [56] опубликовал результаты наблюдения за 113 пациентами с острой формой лихорадки Ку. Больным, разделённым на три группы, назначали доксициклин (100 мг два раза в день *per os*), эритромицин (1 г 3 раза в день внутривенно или 500 мг 3 раза в день *per os*), кларитромицин (500 мг 2 раза в день *per os*) и аналогично рокситромицин по 150 мг 2 раза в день. Часть пациентов получали  $\beta$ -лактамы. В исследуемую группу входили мужчины (84) и женщины (29) в возрасте от 15 до 77 лет. Наилучший эффект проявлялся в случае начала терапии в первые 3 суток и при назначении прежде всего доксициклина. Хороший результат был получен при использовании макролидов — кларитромицина и рокситромицина, которые, по мнению авторов, могут использоваться в качестве альтернативы доксициклину.

Сообщение израильских специалистов касалось лечения 100 человек с острой формой кокциеллёза. Констатируется, что 50 больных получали тетрациклины (в основном доксициклин), 14 — макролиды, 7 — хинолоны, 4 — цефалоспорины, 3 — пенициллин, в одном случае — хлорамфеникол. У 21 пациента антибиотикотерапия была исключена. Все больные после проведённых курсов лечения выздоровели, но в данных условиях с лучшей стороны себя зарекомендовал доксициклин [57].

Доксициклин (200 мг в день, двумя дозами *per os*) успешно использовали при лечении 61 пациента с острой формой лихорадки Ку. По данным специалистов из Тайваня, больные поступали после 3 и более суток от начала подъёма температуры. Лечение продолжалось от 7 до 14 (и более — 5 человек) суток, закончилось полным выздоровлением [58].

Клиницисты Испании опубликовали результаты лечения в Провинции Басков больных лихорадкой Ку с поражением лёгких [59]. 23 пациента получали доксициклин (100 мг 2 раза в сутки), а 25 — эритромицин (500 мг каждые 6 часов). После 10 суток лечения, по данным рентгенографии, наступило полное выздоровление у 47 человек. Учитывая, что падение температуры до нормальных показателей наступало в более короткие сроки при назначении доксициклина, последнему отдается предпочтение перед эритромицином.

Наибольшие сложности возникают при лечении лихорадки Ку, осложнённой возникновени-

ем эндокардитов и поражением сердечных клапанов. Лечение подобного рода больных требует длительного комплексного терапевтического, а нередко и хирургического вмешательства.

Так, французские клиницисты для терапии подобного рода осложнений рекомендуют применять доксициклин (200 мг в сутки) в комбинациях с рифампином (900 мг в сутки), офлоксацином (400 мг в сутки) или пefлоксацином (400 мг в сутки), а возможно и с добавлением сульфаметасазол-триметоприма [46]. Продолжительность лечения должна составлять не менее 3 лет.

L. Reimer [48] в своей обзорной статье придерживается аналогичной точки зрения и утверждает, что лечение довольно часто нуждается в оперативном вмешательстве, чтобы исключить смертельный исход.

D. Musso и D. Raoult [49] настаивают на необходимости обязательного взятия крови у больных с острой и хронической формами лихорадки Ку с целью выделения и дальнейшего изучения возбудителя с использованием культур клеток. Причем они получали пробы крови до начала антибиотикотерапии. Так, в результате обследования 844 пациентов изоляты были выделены от 17% поступивших с острой формой заболевания и от 53% — с хроническим кокциеллёзом.

D. Raoult [51] с 1996 г. ввел в практику лечения беременных женщин специальную схему, снизившую процент аборт, преждевременных выкидышей и мертворождения. Беременным женщинам с лихорадкой Ку назначают ко-тримоксазол (320 мг триметоприма в комбинации с 1600 мг сульфаметоксазола) до разрешения от бремени. В случае перехода в хроническую форму применяют доксициклин (200 мг в сутки) с гидроксихлороквином (600 мг в сутки) до 1 года.

Гидроксихлороквин нашел применение и при лечении эндокардитов [60]. Одной группе больных (21 человек) с эндокардитом кокциеллёзной этиологии назначали гидроксихлороквин (200 мг 3 раза в сутки) в комплексе с доксициклином (100 мг 2 раза в сутки). Параллельно другую группу пациентов (14 человек) лечили доксициклином в той же дозировке и офлоксацином (200 мг 3 раза в сутки). При сравнении больные 1-й группы выздоравливали быстрее: 31 и 56 месяцев соответственно. Частота рецидивов в 1-й группе составляла 14,3%, а во 2-й — 64,3%.

При хроническом эндокардите кокциеллёзной природы отмечается обязательное увеличение титров IgG и IgA — антител к I фазе *C.burnetii*. В процессе лечения их титры снижаются медленно, положительным симптомом считается снижение их уровней в 2 раза в течение года [60]. Отмечено, что наибольших успехов удавалось добиться, если в сыворотке крови концентрация доксициклина была близка к 5 мкг/мл. Таких по-

казателей достигали при назначении ежедневно 200 мг доксицилина и 600 мг гидроксихлороквина. Больных наблюдали в течение года, забирая пробы крови каждые 3 месяца [61].

В целом, рассматривая проблему лихорадки Ку, рекомендуется придерживаться нижеследующей тактики [47].

На первом этапе проводится традиционная проверка антибиотикочувствительности с использованием животных (морских свинок), эмбрионов и чувствительных к риккетсиям и коксииеллам культур клеток. Этим самым осуществляется отбор наиболее перспективных препаратов для апробирования в клинической практике. С данной точки зрения наибольший интерес представляют препараты из числа макролидов и фторхинолонов.

Продолжительность лечения больных с острой формой лихорадки Ку должна составлять не менее 15 суток. Это делается с целью исключения пневмонии. Пациентам назначают основной препарат доксицилин по 200 мг до 21 дня. Фторхинолоны применяют в случае развития пневмонии: офлоксацин (600 мг в сутки в течение 21 дня). До 21 дня может проводиться комбинированное лечение пefлоксацином (800 мг в сутки) и рифампицином (1200 мг в сутки). При развитии пневмонии может быть использован эритромицин (4 г в сутки), который улучшает общее состояние и вызывает апирексию к 4-му дню лечения. При острой форме лихорадки Ку могут применяться и другие препараты — хлорамфеникол, ко-тримоксазол и цефтриаксон. Фторхинолоны добавляют, как правило, для предотвращения развития коксииеллёзных менингоэнцефалитов и проникновения возбудителя в цереброспинальную жидкость. Для предотвращения осложнений назначают преднизолон по 40 мг в течение 7 суток.

При развитии хронической формы лихорадки Ку рекомендуются комбинации доксицилина с ко-тримоксазолом. Ранее использовали линкомицин с тетрациклинами или рифампицином. В настоящее время к наиболее перспективным относят схему, включающую 200 мг доксицилина в сутки и 900 мг хлороквина в сутки. Хлороквин в культуре клеток в концентрации 1 мкг/мл совместно с доксициклином действовал бактерицидно на внутриклеточнорасположенные микроорганизмы. Продолжительность лечения должна составлять не менее 1 года [47].

По результатам рассмотрения опубликованных материалов, в табл. 3 представлены в обобщённом виде основные схемы профилактики и лечения риккетсиозов и коксииеллёза.

Следовательно, в третьем тысячелетии, несмотря на ранее достигнутый прогресс в области профилактики и лечения опасных инфекционных заболеваний, сохраняется определённая настороженность в отношении риккетсиозов и,

особенно — коксииеллёза [1—3, 6, 63]. На территории Российской Федерации не уменьшается число клещевых риккетсиозов, в частности сибирского клещевого риккетсиоза, Астраханской пятнистой лихорадки, Дальневосточного клещевого риккетсиоза и TIBOLA [2]. И, несмотря на успехи в антибиотикотерапии данной группы заболеваний, их возбудители приобрели определённую биологическую пластичность, чем обеспечивают поддержание природной очаговости.

Лихорадка Ку представляет важную медико-социальную проблему, в силу широкого распространения инфекции, частоты её хронизации и значительных экономических потерь [6, 63].

В настоящее время доклиническое испытание средств профилактики и лечения риккетсиозов и коксииеллёза проводят в основном с использованием культур клеток. Однако D. Raoult полагает, что необходимо обязательно оценивать эффективность антибиотиков *in vivo*. По его мнению, только моделированием хронической лихорадки Ку на животных можно обоснованно отработать эффективные меры борьбы с её тяжёлыми осложнениями.

По результатам доклинических и клинических испытаний, можно утверждать, что основным препаратом выбора при профилактике и лечении риккетсиозов и коксииеллёза является доксицилин. Из антибиотиков тетрациклинового ряда он обладает улучшенными фармакинетическими свойствами при редких осложнениях [43]. Он назначается как монопрепарат, либо в комплексе с другими препаратами, усиливающими его лечебную эффективность. К числу последних следует отнести представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) и фторхинолов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин). Их используют в малых дозировках непродолжительное время. Они обладают большим периодом полувыведения, действуют на внутриклеточнорасположенный патоген, долго сохраняют эффективную концентрацию внутри тканей и в сыворотке крови. Эти качества затрудняют развитие антибиотикорезистентности, имевшей место при назначении некоторых антибиотиков [23, 62, 64—66]. Следует также отметить, что препараты из данной группы (особенно азитромицин [67]) хорошо переносятся при назначении детям и беременным женщинам.

На роль второго плана при лечении риккетсиозов выдвигается хлорамфеникол, хотя он является более токсичным. Другие представители макролидов и фторхинолонов требуют тщательной клинической апробации.

При терапии острой формы лихорадки Ку кроме доксицилина используют тетрациклин, хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин и ко-тримок-



**Таблица 3. Профилактика и лечение риккетсиозов и коксиеллёза**

| Цель назначения                                | Контингент                      | Препарат  | Разовая доза, мг или мг/кг массы |           | Кратность применения в сутки | Суточная доза, мг | Продолжительность курса, сут |
|--|---------------------------------|---|----------------------------------|-----------|------------------------------|-------------------|------------------------------|
|  |                                 |   | мг или мг/кг                     | мг        |                              |                   |                              |
| Профилактика риккетсиоза и коксиеллёза         | Взрослые                        | Доксициклин                                     | 200                              | 200       | 1                            | 200               | 5                            |
|  |                                 | Азитромицин                                     | 10/кг                            | 10/кг     | 1                            | 10/кг             | 3                            |
|  |                                 | Кларитромицин                                   | 15/кг                            | 30/кг     | 2                            | 30/кг             | 7                            |
|  |                                 | Азитромицин                                     | 500                              | 500       | 1                            | 500               | 3                            |
|  |                                 | Доксициклин                                     | 100                              | 200       | 2                            | 200               | 10                           |
|  |                                 | Тетрациклин                                     | 500                              | 2000      | 4                            | 2000              | 10                           |
|  | Дети                            | Хлорамфеникол                                   | 500                              | 2000      | 4                            | 2000              | 4–10                         |
|  |                                 | Цитрофлорксалин                                 | 500                              | 1000      | 2                            | 1000              | 10                           |
|  |                                 | Азитромицин                                     | 10/кг                            | 10/кг     | 1                            | 10/кг             | 3                            |
|  |                                 | Кларитромицин                                   | 15/кг                            | 30/кг     | 2                            | 30/кг             | 7                            |
|  |                                 | Тетрациклины                                    | 10                               | 40        | 4                            | 40                | 10                           |
|  |                                 | Эритромицин                                     | 12,5                             | 50,0      | 4                            | 50,0              | 10                           |
| Лечение риккетсиозов                           | Взрослые                        | Хлорамфеникол                                   | 50/кг                            | 200/кг    | 4                            | 200/кг            | 7                            |
|  |                                 | Доксициклин                                     | 100                              | 200       | 2                            | 200               | 10                           |
|  |                                 | Азитромицин                                     | 500                              | 500       | 1                            | 500               | 3                            |
|  |                                 | Кларитромицин                                   | 500                              | 500       | 1                            | 500               | 7                            |
|  |                                 | Доксициклин                                     | 100                              | 200       | 2                            | 200               | 10–14                        |
|  |                                 | Тетрациклин                                     | 400–600                          | 400–600   | 1                            | 400–600           | 3                            |
|  | Беременные                      | Хлорамфеникол                                   | 300–400                          | 300–400   | 1                            | 300–400           | 4–5–7                        |
|  |                                 | Эритромицин                                     | 500                              | 2000      | 4                            | 2000              | 8–10                         |
|  |                                 | Кларитромицин                                   | 500                              | 1500–2000 | 3–4                          | 1500–2000         | 10                           |
|  |                                 | Ко-тримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол) | 500                              | 1000      | 2                            | 1000              | 7                            |
|  |                                 | Ко-тримоксазол (триметоприм и сульфаметоксазол) | 320+1600                         | 320+1600  | 1                            | 320+1600          | 21                           |
|  |                                 | Доксициклин                                     | 200                              | 200       | 1                            | 200               | До родов                     |
| Лечение острой формы лихорадки Ку по D. Raoult | Беременные                      | Офлоксацин                                      | 600                              | 600       | 1                            | 600               | 21                           |
|  |                                 | Пефлоксацин                                     | 800                              | 800       | 1                            | 800               | 21                           |
|  |                                 | Пефлоксацин + рифампицин                        | 800+1200                         | 800+1200  | 1                            | 800+1200          | 21                           |
|  |                                 | Эритромицин                                     | 4000                             | 4000      | 1                            | 4000              | 4                            |
|  |                                 | Доксициклин + гидроксихлороквин                 | 200+600                          | 200+600   | 1                            | 200+600           | До 1 года                    |
|  |                                 | Доксициклин + рифампицин                        | 200+900                          | 200+900   | 1                            | 200+900           | До 3 лет                     |
|  | Взрослые, дети                  | Доксициклин + офлоксацин                        | 200+400                          | 200+400   | 1                            | 200+400           | —//—                         |
|  |                                 | Доксициклин + пефлоксацин                       | 200+400                          | 200+400   | 1                            | 200+400           | —//—                         |
|  |                                 | Доксициклин + гидроксихлороквин                 | 100+200                          | 200+600   | 2                            | 200+600           | До 1 года                    |
|  |                                 | Доксициклин + гидроксихлороквин                 | 200+600                          | 200+600   | 3                            | 200+600           | —//—                         |
|  |                                 | Доксициклин + гидроксихлороквин                 | 200+900                          | 200+900   | 1                            | 200+900           | —//—                         |
|  |                                 | Доксициклин + гидроксихлороквин                 | 200+600                          | 200+600   | 1                            | 200+600           | До 1 года                    |
| Беременные                                     | Доксициклин + гидроксихлороквин | 200+600   | 200+600                          | 1         | 200+600                      | До 1 года         |                              |

сазол (320 мг триметоприма и 1600 мг сульфаметоксазола). Французские специалисты предлагают проводить лечение этой формы, используя доксициклин в комбинации с фторхинолонами или с гидроксиклороквином. Аналогичной тактики D. Raoult рекомендует придерживаться при терапии хронических форм лихорадки Ку. Отличие заключается в увеличении сроков лечения (до 3 и более лет) и не исключает хирургического вмешательства на сердце.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rehacek J., Tarasevich I. A cari-horne rickettsiae. Rickettsioses in Eurasia. Bratislava: 1988.
2. Тарасевич И. В. Современные представления о риккетсиозах. Клинический микробиологический журнал 2005; 7: 2: 119—129.
3. Лобан К. М., Лобзин Ю. В., Лукин Е. П. Риккетсиозы человека. М.: СПб.: 2002.
4. Лукин Е. П., Воробьев А. А., Малеев В. В., Быков А. С. Молекулярно-генетическое разнообразие риккетсий. Журн микробиол 2006; 1: 92—99.
5. Kasar J. *Coxiella burnetii* infection. Ann NY Acad Sci 2005; 1063: 105—114.
6. Токаревич Н. К. Активность лекарственных препаратов в отношении *Coxiella burnetii* — возбудителя Ку-лихорадки. Антибиотик и химиотерапевт 2007; 52: 1—2: 46—56
7. Лукин Е. П. Генез инфекционно-токсического синдрома при риккетсиозах: Тезисы докл. 2 Международной конференции, посвященной 75-летию института им. Пастера, 2—4 сентября 1998 г., СПб.: 160.
8. Лукин Е. П. Манифестация инфекций у человека, вызванная патогенами — группы протеобактерий (риккетсии, бартонеллы и эрлехии) в связи с особенностями патогенеза: Тезисы доклада научной конференции с международным участием «Вирусные инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика», 21—22 апреля 1999 г., СПб.: 289—290.
9. Maurin M., Benoliel A. M., Bongrand P. et al. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. J Infect Dis 1992; 166: 1097—1102.
10. Raoult D., Tissot-Dupont H., Foucalt C. Q fever 1985—1998: Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine 2002; 79: 109—203.
11. Schmeer N., Muller P., Langel J. et al. Q fever vaccines for animals. Zentbl Bacteriol Microbiol Hyg Ser A 1987; 267: 79—88.
12. Плеханова Т. М., Лукин Е. П., Ручко В. М., Махлай А. А. Риккетсиозы: химиопрофилактика и химиотерапия, Военно-мед журн 1998; 319: 9: 64—68.
13. Методические указания (МУ 1.3.3.1-2000). Экстренная профилактика и лечение опасных инфекционных заболеваний. М.: Госсанэпиднадзор РФ, 2000.
14. Rolain J. M., Maurin M., Vestris G., and Raoult D. In vitro susceptibilities of 27 Rickettsiae to 13 antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 7: 1537—1541.
15. Barton P. R., Stueckemann J., Welsh R. M. et al. Some ultrastructural effect of persistent infections by the rickettsia *Coxiella burnetii* in mouse L cells and green monkey kidney (Vero) cells. Infect Immun 1978; 21: 556—566.
16. Baca O. G., Skott T. O., Akporiaye E. T. et al. Cell cycle distribution patterns and generation times of L929 fibroblast cells persistently infected with *Coxiella burnetii*. Infect Immun 1985; 47: 366—369.
17. Baca O. G., Akporiaye E. T., Aragon A. S. et al. Fate of phase I and phase II *Coxiella burnetii* in several macrophage — like tumor cell lines. Infect Immune 1981; 33: 258—266.
18. Brennan R. E., Samuel J. E. Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by real-time PCR assays. J Clin Microbiol 2003; 41: 1869—1874.
19. Ives T. J., Manzewitsch P., Regnery R. L. et al. In vitro susceptibilities of *Bartonella henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *Rickettsia rickettsii*, *R. conorii*, *R. akari*, and *R. prowazekii* to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 3: 578—582.
20. Ives T. Y., Marston E. L., Regnery R. L. et al. In vitro susceptibilities of *Rickettsia* and *Bartonella* spp. to 14-hydroxy-clarithromycin as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 305—310.
21. Yeaman M. R., Mitscher L. A. and Baca O. G. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 7: 1079—1084.
22. Yeaman M. R., Roman M. J. and Baca O. G. Antibiotic susceptibilities of two *Coxiella burnetii* isolates implicated in distinct clinical syndromes. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 7: 1052—1057.
23. Raoult D., Torres H. and Drancourt M. Shell-vial assay: evaluation of a new technique for determining antibiotic susceptibility, tested in 13 isolates of *Coxiella burnetii*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 10: 2070—2077.
24. Maurin M., Raoult D. In vitro susceptibilities of Spotted fever group rickettsiae and *Coxiella burnetii* to clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 12: 2633—2637.
25. Jabari-Aldighieri N., Torres H., Raoult D. Susceptibility of *Rickettsia conorii*, *R. rickettsii*, and *Coxiella burnetii* to PD 127, 391, PD 131,628, pefloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 11: 2529—2532.
26. Gikas A., Spyridaki I., Psaroulaki A. et al. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to trovafloxacin in comparison with susceptibilities to pefloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, doxycycline, and clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 10: 2747—2748.
27. Gikas A., Spyridaki I., Scoulica E. et al. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to linezolid in comparison with its susceptibilities to quinolones, doxycycline, and clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 11: 3276—3278.
28. Pascual A., Garcia I., Ballesta S. et al. Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue — cultured epithelial cells. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 6: 5—12.
29. Rolain I., Maurin M., Raoult D. Bacteriostatic and bactericidal activities of moxifloxacin against *Coxiella burnetii*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1: 301—302.
30. Olson M. W., Ruzin A., Feyfant E. et al. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 6: 2156—2166.
31. Spyridaki I., Psaroulaki A., Vranakis I. et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of tigecycline against *Coxiella burnetii* and comparison with those of six other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 6: 2690—2692.
32. Munoz-Espin T., Lopez-Pares P., Espejo-Arenas E. et al. Erythromycin versus tetracycline for treatment of Mediterranean spotted fever. Archiv of Dis in Childhood 1986; 61: 1027—1029.
33. Cascio A., Colomba C., Rosa D. et al. Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. Clinical Infect Dis 2001; 33: 409—411.
34. Cascio A., Colomba C., Antinori S. et al. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. Clinical Infect Dis 2002; 34: 154—158.
35. Colomba C., Saporito L., Polara F. V. et al. Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. BMC Infect Dis 2006; 6: 60—65.
36. Parola P., Paddock C. D., Raoult D. Tick-borne rickettsiosis around the World: emerging diseases challenging old concepts. Clin Microb Rev 2005; 18: 4: 719—756.
37. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов. М.: Логата, 1998.

38. *Страчунский Л. С., Кречиков В. А.* Моксифлоксацин — фторхинолон нового поколения с широким спектром активности. *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2001; 3: 3: 243—258.
39. *Страчунский Л. С., Веселов А. В., Кречиков В. А.* Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии. *Клин микроб и антимикроб химиотер* 2003; 5: 1: 1—13.
40. *Яковлев В. П., Падейская Е. Н., Яковлев С. В.* Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: Информэлектро, 2000.
41. *Падейская Е. Н.* Фторхинолоны в клинике инфекционных заболеваний. *Инфекц и антимикроб терапия* 2005; 11: 3: 31—44.
42. *Gudiol F., Pallares R., Carratala I. et al.* Randomizes double-blind evaluation of ciprofloxacin and doxycycline for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 987—988.
43. *Maurin M., Raoult D.* Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518—553.
44. *Brouqui P., Tissot-Dupont H., Drancourt M. et al.* Epidemiologic and clinical features of chronic Q fever: 92 cases from France (1982—1990). *Arch Intern Med* 1993; 153: 642—648.
45. *Ellis M. E., Smith C. C., Moffat M. A.* Chronic and fatal Q fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967—1980). *J Med* 1983; 52: 54—66.
46. *Levy P. Y., Drancourt M., Etienne I. et al.* Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 3: 533—537.
47. *Raoult D.* Treatment of Q fever (Minireview). *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 9: 1733—1736.
48. *Reimer L. G.* Q fever. *Clinic Microb Rev* 1993; 6: 3: 193—198.
49. *Musso D., Raoult D.* *Coxiella burnetii* blood cultures from acute and chronic Q-fever patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 12: 3129—3132.
50. *Терентьев В. Ф., Панин В. Д.* Опыт этиотропной и патогенной терапии больных лихорадкой Ку. *Вопросы риккетсиологии (мат. Всесоюз. конф. «Эпидемиология, диагностика и профилактика риккетсиозов»)*. М. 1985: 62—63.
51. *Raoult D., Fenollar F., Stein A.* Q fever during pregnancy. *Diagnosis, treatment, and follow-up.* *Arch Intern Med* 2002; 162: 701—704.
52. *Raoult D., Marrie T., Mege I.* Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 219—226.
53. *Hartzell I. D., Peng S. W., Wood-Morris R. N. et al.* Atypical Q fever in US soldiers. *Update, Maritime Canada.* *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 8: 1247—1249.
54. *Scrimgeour E. M., Johnston W. I., Dhahry S. et al.* First report of Q fever in Oman. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 1: 74—76.
55. *Cone L. A., Curry N., Shaver P. et al.* Q fever in the Southern California desert: epidemiology, clinical presentation and treatment. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 1: 29—32.
56. *Gikas A., Kofteridis D. P., Manios A. et al.* Never macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 12: 3644—3646.
57. *Ergas D., Keysari A., Edelstein V., Sthoeger Z.* Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. *IMAJ* 2006; 8: 337—341.
58. *Lai Ch.-Hsu, Huang Ch.-Kai, Weng H.-Ching et al.* Clinical characteristics of acute Q fever, scrub typhus, and murine typhus with delayed defervescence despite doxycycline treatment. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 3: 441—446.
59. *Marrie F. J.* *Coxiella burnetii* pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 713—719.
60. *Raoult D., Houpiqian P., Tissot-Dupont H. et al.* Treatment of Q fever endocarditis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 167—173.
61. *Rolain J. M., Mallet M. N., Raoult D.* Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *J Infect Dis* 2003; 9: 1322—1325.
62. *Токаревич Н. К.* Проблемы коксиеллёза на рубеже третьего тысячелетия. СПб.: 2001; 37.
63. *Rolain J. M., Boulos A., Mallet M.-N., Raoult D.* Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 7: 2673—2676.
64. *Brezina R., Schramek S., Kazar J.* Selection of chlortetracycline-resistant strain of *Coxiella burnetii*. *Acta Virol* 1975; 19: 496.
65. *Yeaman M. R., Baca O. G.* Unexpected antibiotic susceptibility of a chronic isolate of *Coxiella burnetii*. *Acad Sci Ann NY* 1990; 590: 297—305.
66. *Tokarevich N. K., Freilykhman O. A., Titova N. M.* Anthropogenic effect on changing Q fever epidemiology in Russia. *Annals NY Acad Scien* 2006; 1078: 120—123.
67. *Ерофеева С. Б.* Использование азитромицина (сумамед) в терапевтической практике. *Фарматека* 2009; 19: 20—24.