

**ОБЗОРНИ СТАТИИ
REVIEW ARTICLES****ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД И АНАЛИЗ НА СЪВРЕМЕННИТЕ АСПЕКТИ
ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ОСТРА И ХРОНИЧНА ФОРМА НА Q-ТРЕСКА**

Методи Кунчев¹, Иванка Гергова², Вирсавия Васева³, Евгени Григоров⁴

¹Лаборатория „Вирусология“, Военномедицинска академия, София

²Лаборатория „Микробиология“, Военномедицинска академия, София

³Департамент „Военна медицина“, Военномедицинска академия, София

⁴Катедра „Организация и икономика на фармацията“, факултет „Фармация“, МУ-Варна

**HISTORICAL REVIEW AND ANALYSIS OF CONTEMPORARY ASPECTS
IN THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC FORM OF Q-FEVER**

Metodi Kunchev¹, Ivanka Gergova², Virsavia Vaseva³, Evgeni Grigorov⁴

¹Laboratory of Virology, Military Medical Academy, Sofia

²Laboratory of Microbiology, Military Medical Academy, Sofia

³Department of Military Medicine, Military Medical Academy, Sofia

⁴Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Световно разпространената зоозооза Ку-треска се причинява от вътреклетъчния микроорганизъм *Coxiella burnetii*. Заболяването е ендемично за нашата страна и има две форми на протичане – остра и хронична. Поради неспецифичната симптоматика на Ку-треската поставянето на точна диагноза и правилно лечение са затруднени. В исторически план лечението на заболяването е претърпяло много промени, свързани с различни *in vitro* модели за проучване на чувствителността на *Coxiella burnetii* към антибиотични комбинации. За съвременното лечение на острата форма на Q-треската (Ку-треската) при възрастни се използва 100 mg доксициклин два пъти дневно за 14 дена, а при бременни се препоръчва ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол: 160 mg / 800 mg) два пъти дневно до последните шест седмици на бременността. Актуалната терапия на хроничната форма на заболяването включва 100 mg доксициклин два пъти дневно, комбинирани с хидроксихлорохин три пъти дневно при 200 mg на доза в продължение на най-малко 18 месеца.

Ключови думи: Ку-треска, заболяване, лечение

ABSTRACT

Worldwide spread Q-fever zoonosis is caused by the intracellular microorganism *Coxiella burnetii*. The disease is endemic to our country and has both acute and chronic forms. Due to the non-specific symptoms of Q-fever, accurate diagnosis and proper treatment are difficult. Historically, the treatment of the disease has undergone many changes associated with various *in vitro* models for studying the sensitivity of *Coxiella burnetii* to antibiotic combinations. For acute treatment of the acute form of Q-fever in adults, 100 mg doxycycline is used twice daily for 14 days, and co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole: 160mg/800mg) twice daily during pregnancy is recommended up to the last six weeks of pregnancy. Current chronic disease therapy includes 100 mg doxycycline twice daily combined with hydroxychloroquine three times a day at 200 mg per dose for at least 18 months.

Keywords: Q-fever, disease, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Разработването на съвременното лечение на Q-треската е дълъг и сложен процес, който е започнал с изпитване чувствителността на *Coxiella burnetii* към антибиотици *in vitro*. Поради факта, че този микроорганизъм не се размножава в изкуствена среда, са разработени три модела: кокоши ембриони, животински модел и клетъчни култури.

Модел на кокоши ембриони

Coxiella burnetii може да инфектира кокоши ембриони (КЕ) и да се размножава в жълтъчната торбичка. Ембрионът умира в рамките на 14 дни след заразяването. От способността на антибиотиците, прилагани в жълтъчната торбичка, да удължават средното време за преживяване (СВП) на заразните КЕ в сравнение с нетретирани контроли, може да се съди за тяхната активност. Способността на антибиотиците да лекуват също е оценена чрез инокулиране на съдържанието на жълтъчните торбички на оцелелите заразени КЕ на неинфектирани. При КЕ, инфектирани с щам на *Coxiella burnetii* Nine Mile, Huebner сътрудници (22), използвайки високи дози стрептомицин (10 mg/КЕ) успяват да удължат СВП с 6 дни. Този антибиотик обаче не унищожава микроорганизмите, тъй като третирани жълтъчни торбички инфектират здрави КЕ. Екипът на Jackson (23) постига по-голяма ефикасност при поотделно приложени окситетрациклин (терамицин), ауреомицин и хлорамфеникол. Друг модел е предложен от Ormsbee и Pickens (40), при който броят на *Coxiella burnetii* в жълтъчните торбички се оценява чрез тест за фиксиране на комплемента. Резултатите показват слаба ефективност на хлорамфеникол (1 mg/КЕ) и стрептомицин (5 mg/КЕ) и липсата на инхибиторен ефект на пеницилин G (6 mg/КЕ). Окситетрациклин и в по-малка степен ауреомицин са най-ефективните тествани съединения. При експерименти с щамове Калифорния, Adohr и Idaho се получават сходни резултати: окситетрациклин и ауреомицин са по-ефективни от хлорамфеникола, еритромицина и тиомицетина (41). Spicer и сътрудници съобщават, че изолатите от *Coxiella burnetii* Nine Mile, Охайо, Кипър и Шотландия са резистентни на еритромицин, клиндамицин, виомицин, циклосерин и цефалотин, но са податливи на рифампин, триметоприм, доксициклин и окситетрациклин. Въпреки това нито едно от тези лекарства не е бактерицидно, използвайки кипърския изолат, авторите съобщават и за първата естествена резистентност към тетрациклини (67). По този начин моделът на КЕ позволява проучване на чувствителността на вътреклетъчния *Coxiella burnetii* към антибиотици. В този модел бе-

та-лактамовите съединения, хлорамфеникол и еритромицин не са ефективни, докато тетрациклините и рифампинът са бактериостатични. По-нови изследвания с модела на КЕ показват, че новите флуорохинолонови съединения, пefлоксацин и офлоксацин, са ефективни срещу изолати от Nine Mile на *Coxiella burnetii* (49). Офлоксацин удължава СВП до 1,7 дни при 0,025 mg/КЕ и 3,1 дни при 0,050 mg/КЕ. Пefлоксацин е неефективен при 0,025 mg/КЕ, но удължава СВП до 2,4 дни при 0,050 mg/КЕ и до 3,5 дни при 0,1 mg/КЕ. По този начин и двата хинолона се считат за ефективни, като офлоксацинът е по-ефективен.

Животински модели

За оценяването на антибиотичната активност срещу *Coxiella burnetii*, използването на морски свинчета се счита за подходящ модел за развитие на остра Q-треска, тъй като инфектираните животни развиват висока температура и грануломатозен хепатит, както при хората. В ранни експерименти Huebner и сътрудници (22) оценяват активността на стрептомицин при морски свинчета, инокулирани с *Coxiella burnetii* щам Henzerling или Dyer. Ефикасността на антибиотичната терапия се оценява чрез определяне на заболеваемостта и смъртността на животните, приемащи антибиотици за 16 дни в сравнение с нетретирани контроли. От 24 инокулирани животни 19 оцеляват в групата, лекувана с стрептомицин, докато при 28 нелекувани животни само 1 оцелява в контролната група. Стrepтoмицинът обаче е ефективен само когато се използва при висока доза (40 до 50 mg/kg), която е много над токсичния диапазон за хората. Няколко други животински видове, включително мишки, зайци и маймуни, могат да бъдат заразени с *Coxiella burnetii*. Понастоящем са описани два експериментални модела за ендокардит с Q-треска. При модел на мишки, животните предварително са имунокомпрометирани от циклофосфамид преди инфекция с *Coxiella burnetii*, след което са развили заболяването и са получили лезии на сърдечна клапа. La Scola и сътрудници (25) предлагат експериментален модел за ендокардит, причинен от *Coxiella burnetii* при имунокомпетентни морски свинчета. Преди инфекцията с *Coxiella burnetii* чрез електрокоагулация се предизвикват сърдечни клапни лезии за получаване на Q-тресков ендокардит. Въпреки че тези модели са обещаващи, експерименталните данни за антибиотичната активност при тези животни все още не са налични.

Модели на клетъчна култура

Използват се редица клетъчни линии за изследване на антибиотичната активност срещу *Coxiella*

burnetii, включващ миши макрофаги подобни клетъчни линии (P388D1 и J774) и миша фибробластна клетъчна линия (L929) (1,2,3,8,52). Клетъчните монослоеви се инфектират с предварително определен инокулум на *Coxiella burnetii* и се инкубират за различно време при 37° C, за да се позволи проникването на бактерии в клетките. След това се добавят антибиотици, докато културите, свободни от антибиотици, служат като контролни растежи. По време на антибиотичното въздействие инфектираните клетки се откриват чрез имунофлуоресценция с анти-*C. burnetii* антитела. В повечето модели (48,47,66,67) антибиотичната активност се оценява чрез определяне на процента на заразените клетки в култури, съдържащи антибиотици, в сравнение с тези при контроли, свободни от лекарство. Разработен е количествен модел, позволяващ определянето на дозата от *Coxiella burnetii* инокулум в култури преди и след експозицията на антибиотици (32).

Остри инфекции. Yeaman и сътр. (67) описват модел на остра инфекция с *Coxiella burnetii* в инфектирани L929 клетки. В него процентът на заразените клетки се определя по време на антибиотично въздействие чрез микроскопско изследване на клетъчни петна, оцветени от техниката на Gimenez. Ефикасността на антибиотиците се определя чрез ежедневно определяне на процента на инфектираните клетки в културите, получаващи антибиотици, в сравнение с контролите без лекарство. Бактериостатичната активност е доказана срещу изолати на *Coxiella burnetii* Nine Mile и Priscilla с доксициклин (10 µg/ml), рифампин (1 µg/ml) и офлоксацин (5 µg/ml). Последните две съединения са по-ефективни от доксициклин. Raoult и сътр. (47) предлагат модел на остра Q-треска, позволяващ по-бързо определяне на бактериостатичната активност на антибиотиците срещу *Coxiella burnetii*. Клетъчните монослоеви на HEL клетките при 37° C в атмосфера от 5% въглероден диоксид са инфектирани с *Coxiella burnetii* инокулум, който заразява 30 до 50% от клетките след 6-дневно инкубиране на културите в отсъствието на антибиотици. Процентът на инфектираните клетки в културите се определя чрез преброяване на флуоресцентни клетки след оцветяване на монослоеви с IFA (използвайки серум от заешки анти-*C. burnetii* и кози антизаешки глобулин, свързани с флуоресцеин). Бактериостатичната активност се установява от намаляването на процента на заразените клетки в културите, получаващи антибиотици, в сравнение с контролите без лекарство. Изолатът *Coxiella burnetii* се счита за резистентен към тествания антибиотик, когато инфекцията в третираните култури

е сравнима с тази при контролите без лекарство, междинната чувствителност, когато по-малко от 10% от клетките са инфектирани в култури, съдържащи антибиотици, и чувствителни, ако не са наблюдават инфектирани клетки или след 6-дневно антибиотично лечение се изолират малко бактерии. Авторите оценяват антибиотичната активност върху 12 изолати на *Coxiella burnetii*, включително изолати Nine Mile (референтен щам за остра Q-треска), изолати Priscilla и Q212 (референтни щамове за хронична инфекция) и 10 човешки изолати от пациенти с хронична Q-треска. Не са ефективни амоксицилин при 4 µg/ml и амикацин при 8 µg/ml. Хлорамфениколът при 8 µg/ml е бактериостатичен срещу повечето щамове на *Coxiella burnetii*. С по-малка ефективност е и еритромицин при 1 µg/ml. Офлоксацин, пефлоксацин и ципрофлоксацин при 1 µg/ml са ефективни до различни степени, като офлоксацинът е най-ефективното съединение. Всички изолати са чувствителни към ко-тримоксазол 2 µg/ml, рифампин 4 µg/ml, тетрациклин 4 µg/ml, доксициклин 4 µg/ml и миноциклин 4 µg/ml. При използване на същия метод цефтриаксонът 4 µg/ml показва бактериостатична активност срещу 6 от 13 изследвани щамове, което предполага, че някои бета-лактамни съединения могат да имат известна активност срещу *Coxiella burnetii* (47). По-нови проучвания показват, че кларитромицин, ново макролидно съединение, е по-ефективен от еритромицин (34). Сред новите налични флуорохинолони левофлоксацинът е по-добър от рацемичната смес от офлоксацин (35). Най-ефективното тествано съединение от този клас е спарфлоксацин (50). Техниката на заразяване HEL клетъчните монослоеви при 37° C в атмосфера от 5% въглероден диоксид е потенциално полезна за определяне на придобитата антибиотична резистентност в даден щам на *Coxiella burnetii*. Това може да се окаже най-полезна за пациенти с ендокардит, причинен от Q-треска, което ще позволи по-точно определяне на оптималното лечение с антибиотици.

Хронични инфекции

Счита се, че *Coxiella burnetii* е по-устойчив на антибиотици, особено на доксициклин, когато хронично инфектирани клетки (т.е. инфектирани повече от 400 дни) са били подложени на антибиотично въздействие в сравнение с остро инфектирани клетки (т.е. заразени за по-малко от 30 дни) (67). По този начин устойчиви инфектирани клетъчни култури са били използвани като модели за инфекция с хронична Q-треска при антибиотични въздействия. Резултатите, получени с такива модели, се считат за по-предсказващи за антибиотичната активност при

хронично инфектирани пациенти. Целта на антибиотичното лечение на пациенти с Q-фиброзен ендокардит е да се елиминира *Coxiella burnetii* от заразната клапа и тези модели са предназначени да тестват бактерицидната активност на антибиотиците срещу *Coxiella burnetii*. Yeaman и сътр. (66) използват хронично инфектирани L929 клетки за тестване на бактерицидната активност на антибиотици микро-организма. Антибиотичната активност се определя чрез намаляване на процента на заразените клетки в култури, съдържащи антибиотици, в сравнение с 100% инфектирани нетретирани контроли за период от 10 дни. Процентът на заразените клетки се определя чрез директно микроскопско изследване на клетките след оцветяване по техниката на Gimenez. При този модел процентът на заразените клетки не се редуцира от тетрациклин, еритромицин или сулфаметоксазол в концентрации до 10 µg/ml и е леко намален с хлорамфеникол, доксициклин и триметоприм, което предполага, че тези лекарства не са бактерицидни. Обратно, хинолоновите съединения диклосацин 10 µg/ml, ципрофлоксацин 10 µg/ml, оксолинова киселина 10 µg/ml и рифампин 1 µg/ml намаляват процента инфектирани клетки от 100%, 2%, 7% и 4%, съответно, след 10 дни продължително култивиране. Такива резултати се интерпретират като доказателство, че тези лекарства са бактерицидни. Клиничните данни обаче не подкрепят *in vitro* активността на флуорохинолоните срещу *Coxiella burnetii*. Рецидивите след спиране на антибиотичната терапия са чести при пациенти с хронична Q-треска, лекувани с комбинация от флуорохинолон плюс доксициклин или рифампин (29). Raoult и сътр. (48) предлагат нов клетъчен модел на P388D1 макрофагоподобни клетки или L929 клетки, постоянно заразени с изолат *Coxiella burnetii* Nine Mile, в който клетъчното деление е блокирано с циклохексимид по време на антибиотично въздействие. При този модел доксициклин 4 µg/ml, пefлоксацин 1 µg/ml и рифампин 4 µg/ml предотвратяват клетъчната смърт поради инхибиране на размножаването на *Coxiella burnetii*, докато в културите, получаващи антибиотици без бактериостатичен ефект (като еритромицин), инфекцията с *Coxiella burnetii* води до отделяне на клетъчни монослоеви и клетъчен лизис. Обаче нито един от тестваните антибиотици не намалява процента на заразените клетки, което показва липса на бактерицидна активност. Обратно, комбинациите на доксициклин с лизозотропен алкализирател агент (хлорохин или амантадин) намаляват процента на инфектираните клетки до 0% на деветия ден от експериментите (48). Понастоящем

е предложен нов хронично инфектиран клетъчен модел, позволяващ количествен анализ на антибиотичната бактерицидна активност срещу *Coxiella burnetii* без използване на циклохексимид (32). В този модел са използвани постоянно инфектирани P388D1 клетки. Антибиотичната активност се оценява количествено чрез преброяване на инокулума на *Coxiella burnetii* преди и след експозицията на антибиотик и бактерицидната активност съответства на значително намаляване на бактериалните титри в култури, съдържащи антибиотици, в сравнение с първоначалния интрацелуларен инокулум с *Coxiella burnetii*. След 24-часова антибиотична експозиция на P388D1 клетки, инфектирани с *Coxiella burnetii*, клетъчните монослоеви се събират и лизират чрез термичен шок. Различните разреждания на всяка суспензия от *Coxiella burnetii* се инокулират в неинфектирани HEL клетки и се инкубират при 37°C в атмосфера от 5% въглероден диоксид за 6 дни. След това HEL клетките се оцветяват с директен флуоресцентен анализ. В този модел се потвърждава липсата на бактерицидна активност на доксициклин (4µg/ml), рифампин (4 µg/ml) и пefлоксацин (1µg/ml). Синергичната активност на доксициклин и на лизозотропния агент хлорохин също се потвърждава. Подобна активност се получава с други лизозотропни агенти като амантадин и амониев хлорид. pH на фаголизозомите, съдържащи *Coxiella burnetii* и неговите вариации, при използване на лизозотропни агенти се определят чрез спектрофлуорометричен метод (54). Резултатите показват, че повишената антибиотична активност корелира добре с повишеното фаголизозомно pH, което предполага, че лизозотропните агенти действат чрез продуциране на алкална среда в клетките.

Прудобита резистентност на *Coxiella burnetii*

Описани са разлики в чувствителността към еритромицин при различните щамове на *Coxiella burnetii* (47). Също са докладвани разлики в чувствителността към доксициклин, ципрофлоксацин и рифампин при различните „хронични“ изолати на *Coxiella burnetii* (65). Направена е *in vitro* селекция на щамове *Coxiella burnetii*, резистентни на тетрациклини (14). Въпреки това не са добре установени механизмите на антибиотична резистентност на *Coxiella burnetii*. Наскоро се съобщава за резистентност на високо ниво към флуорохинолони чрез нуклеотидна мутация, водеща до аминокиселинно заместване в позиция 87 на аминокиселинната последователност на GyrA (38). Хетерогенността на чувствителността към антибиотици между различ-

ните шамове на *Coxiella burnetii*, които не могат да бъдат оценени рутинно, вероятно обяснява частично промените в ефикасността на антибиотичната терапия при пациенти с ендокардит, причинен от Q-треска. Определянето на механизмите на антибиотична резистентност на *Coxiella burnetii* е от съществено значение за подобряване на прогнозата при хронично инфектирани пациенти.

Клинични данни при остра Q-треска. Клиничната оценка на ефикасността на антибиотичната терапия е трудна и сравнителните проучвания са оскъдни, защото острата Q-треска най-често протича като леко заболяване, което се разсейва спонтанно в рамките на 2 седмици. Освен това потвърждаването на диагнозата чрез серология обикновено е налице само за оздравяващи пациенти след 2 до 3 седмици от заболяването. По този начин повечето клинични данни са получени от пациенти с пневмония, причинена от *Coxiella burnetii*. Рандомизирано проучване е проведено само с тетрациклин в сравнение с плацебо (44). Въпреки че тетрациклинът е прилаган четири пъти дневно по 500 mg и води до намаляване на продължителността на повишената температура с 50%, за да бъде ефективно, антибиотичното лечение трябва да започне през първите 3 дни от заболяването. Ето защо емпиричната терапия се препоръчва при тежко болни пациенти поради възможността от забавяне на диагнозата. При нерадомизирано сравнение на лечението с остра Q-треска средната продължителност на треската е 3,3 дни при нелекувани пациенти, 2 дни при пациенти, лекувани с тетрациклин, прилаган четири пъти дневно по 500 mg, и 1,7 дни при пациенти, получаващи доксициклин при 100 mg два пъти дневно (56). Препоръчва се терапията с доксициклин вместо тетрациклин поради подобрените фармакокинетични свойства и по-рядка стомашна непоносимост. Въпреки че доксициклинът остава предпочитаният антибиотик при лечението на остра Q-треска, неговото приложение трябва да бъде ограничено при пациенти със стомашна непоносимост и е противопоказано при деца на възраст под 8 години и при бременни жени. По тази причина са проведени клинични изпитвания с нови антимикуробни средства. Флуорохинолоните като офлоксацин 200 mg три пъти дневно и пефлоксацин 400 mg два пъти дневно са успешно използвани за лечение на пациенти с остра инфекция (5). Тези антибиотици обаче трябва да се прилагат в продължение на 14 до 21 дни, за да бъдат ефективни. Флуорохинолоните са противопоказани при деца и бременни жени и макролидите могат да се използват като тяхна потенциална алтернатива. Еритромицинът

500 mg четири пъти дневно е използван успешно за лечение на случаи на пневмония, причинена от Q-треска (12,43). Пациентите са имали бързо клинично подобрене и не са били фебрилни до 4-тия ден на лечение с антибиотици. Въпреки това Marie и сътр. (31) съобщават, че еритромицинът е неефективен при лечението на тежки случаи на Q-трескова пневмония, дори при дневна интравенозна доза от 4 g. Този антибиотик се препоръчва за лечение на атипична пневмония, все още не е ясно дали е подходящ за пневмония, причинена от *Coxiella burnetii*. Чувствителността към еритромицин варира между различните видове *Coxiella burnetii* (47) in vitro и подобна чувствителност към антибиотици може да корелира с несъответствията в клиничната ефективност на това лекарство за лечение на случаи на остра Q-треска. При повечето пациенти липсват на изолиране на заразяващия щам *Coxiella burnetii* изключва оценката на тяхната чувствителност към еритромицин. По този начин еритромицинът не трябва да се счита за надеждна алтернатива при лечение с Q-треска. Експериментите in vitro показват, че кларитромицин и рокситромицин са по-ефективни от еритромицин (34), но липсват клинични проучвания с тези по-нови макролиди. In vitro експериментите показват, че ко-тримоксазол може да представлява потенциална алтернатива при пациенти, при които тетрациклини и флуорохинолоните са противопоказани, но са необходими повече клинични данни. В заключение, доксициклин при 200 mg дневно в продължение на 14 дни е настоящият препоръчителен режим за остра Q-треска. Флуорохинолоните се считат за надеждна алтернатива и са препоръчани за пациенти с менингоенцефалит, причинен от Q-треска, тъй като те проникват в цереброспиналната течност (13). Въпреки че макролидните съединения или ко-тримоксазол може да са потенциално ефективни алтернативи, понастоящем не може да се препоръча надежден антибиотичен режим за деца и бременни жени.

Лечението с антимикуробни средства се препоръчва както при остра, така и при хронична Q-треска (10). При остра Q-треска са използвани различни лечения, но доксициклинът се счита за референтно лечение. Установено е, че доксициклинът води до средно време на понижаване на температурата от 2-3 дни след началото на лечението (55), докато нелекуваните пациенти имат дълго време повишената температура средно 12,5 дни (11). В-лактамите имат много малък ефект върху *Coxiella burnetii* (11,18), макролидите, ко-тримоксазола, хинолоните и рифампицина имат известен успех при лечението на

Q-треска, но никой от тях не е толкова ефективен, колкото доксициклин. Въпреки че честотата на Q-треската се увеличава с възрастта и повечето случаи са при възрастни, децата могат да бъдат заразени с *Coxiella burnetii* (30).

Съременно лечение на остра Q-треска (19):

1. Лечение на остра Q-треска при възрастни включва 100 mg доксициклин два пъти дневно за 14 дена.

2. При деца над 8-годишна възраст доксициклин два пъти дневно при доза от 2,2 mg/kg (не повече от 100 mg на доза) за 14 дена.

3. При деца под 8-годишна възраст с висок риск, които са хоспитализирани или имат тежко протичащо заболяване, деца с предшестваща сърдечна валвулопатия, деца, които са имунокомпрометирани, или деца със забавена диагноза на Q-треска, при които симптомите на заболяването се проявяват повече от 14 дни, се препоръчва доксициклин два пъти дневно при доза от 2,2 mg/kg (не повече от 100 mg на доза) за 14 дена.

4. При деца под 8-годишна възраст с леко или неусложнено заболяване: доксициклин 2,2 mg/kg на доза два пъти дневно в продължение на 5 дни (максимум 100 mg на доза). Ако пациентът остане фебрилен след 5 дни лечение: триметоприм/сулфаметоксазол в съотношение 1:5 (ко-тримоксазол) дозов диапазон за триметопримния компонент от 4-20 mg/kg два пъти дневно в продължение на 14 дни (максимум 800 mg на доза).

5. Лечението на Q-треска по време на бременност е предизвикателство поради липса на достатъчно опитни данни. При хората Q-треската по време на бременност е свързана със спонтанни аборти, втретоматочна забавяне на растежа и втретоматочна смърт на плода. Изследванията от Германия и Холандия обаче показват, че Q-треската по време на бременност не създава повишен риск от усложнения при фетуса и подчертава необходимостта от балансиране на риска от лечение с потенциал за беден резултат при фетуса. Препоръчва се терапия с ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол: 160 mg / 800 mg) два пъти дневно до последните шест седмици на бременността. Доксициклинът е противопоказан по време на бременност поради риск за плода. Американската администрация по храните и лекарствата постави доксициклина в категория D на бременността, което показва, че има положително доказателство за риск за плода, ако доксициклинът се приема по време на бременност. Ко-тримоксазолът е класифициран в категория C, което показва, че при проучвания при животни са наблюдавани неже-

лани ефекти, но не са съобщени адекватни проучвания при хора.

Лечението на хроничната Q-треска в исторически план е много по-трудно. Доксициклинът е най-ефективният препарат, но рецидивите след продължително лечение са били обичайни през 80-те и 90-те години (36). Комбинации от доксициклин и други класове антибиотици са били изследвани с разнообразни резултати, но дори и след продължително лечение (3 години) се наблюдават повторно появяване на *Coxiella burnetii* и повишаване на титрите на антителата (28). Счита се, че рецидивите са толкова чести, защото *Coxiella burnetii* се репликира във фаголизомите от клетките гостоприемници, които имат рН около 4,5. Втретоклетъчното ниско рН може да намали ефикасността на лекарствата и да предотврати бактерицидната активност (26,48). Установено е при *in vitro* експерименти, че комбинацията от доксициклин и хлорохин има много по-бактерицидна активност, отколкото само доксициклин (33). Хлорохинът е лизозотропен агент, който повишава рН на фаголизомата. Тези резултати допринасят за комбинирането на хидроксихлорохин и доксициклин като основно лечение за хронична Q-треска (45). Хидроксилното производно на хлорохина също повишава рН на лизозомните вакуоли и позволява на доксициклина да има бактерицидна активност срещу *Coxiella burnetii*. Установено е, че комбинирането на доксициклин и хидроксихлорохин е ефективно и води до намаляване на лошите резултати при пациенти с ендокардит, причинен от Q-треска (36,45).

Ендокардит и Q-треска

Ендокардитът е най-честото клинично представяне на хроничната Q-треска и най-тежкото усложнение със спонтанна смъртност, която може да надвишава 65% (7,21,53,60,64). Всъщност повечето пациенти с ендокардит, причинен от Q-треска, умират от заболяването без антибиотична терапия, въпреки че еволюцията е бавна и процесът може да продължи години. *Coxiella burnetii* е резистентен *in vitro* както към бета-лактамовите съединения, така и към аминогликозидите (47,67), и тези антибиотици, самостоятелно или в комбинация, не са ефективни при лечението на ендокардит, причинен от Q-треска. Използваните самостоятелно тетрациклини са ефективни (15,62,64), но повечето пациенти получават рецидив при спиране на антибиотичната терапия и често умират. *Coxiella burnetii* е изолирана от тъкан на сърдечна клапа, която била отстранена от пациент с Q-фиброзен ендокардит, въпреки 4-годишната антибиотична терапия с тетрациклин (62).

Моноterapiaта с алтернативни лекарства, включително котриноксазол, рифампин и флуорохинолони, е била приложена на пациенти с Q-фебрилен ендокардит, особено поради стомашната непоносимост към тетрациклини (9,17,58,60). Въпреки че е отбелязан първоначален клиничен отговор, при повечето пациенти заболяването рецидивира при спирането на антибиотиците и тези лекарства не се считат за ефективни при лечение на хронична Q-треска. По тази причина са предложени комбинирани антибиотични терапии. Първите използвани антибиотични комбинации са тетрациклин или с линкомицин (60,62,63) или с ко-тримоксазол (17,20,60,63), но не е отбелязано значително клинично подобрене спрямо самостоятелното лечение с тетрациклин. Описани са случаи на откриване на *Coxiella burnetii* в отстранена сърдечна клапна тъкан, въпреки 24-месечното прилагане на тетрациклин и ко-тримоксазол (63). Също така при пациенти, които се нуждаят от замяна на клапа, *Coxiella burnetii* се открива в отстранената клапа, въпреки продължителното прилагане на различни антибиотични режими, като всички включват ко-тримоксазол (16,20,22,63). Въпреки че комбинацията от рифампицин и флуорохинолон е показала ефективност *in vitro* (67), употребата му *in vivo* е проблемна поради взаимодействието му с антикоагуланти, които обикновено се предписват на пациенти с дефекти на сърдечните клапи или с протезни клапи. По-скоро високата *in vitro* активност на флуорохинолоните срещу *Coxiella burnetii* принуждава Raoult и колегите да проучат комбинацията от доксициклин с пefлоксацин или офлоксацин при 16 пациенти с Q-тресков ендокардит (29). Комбинацията от доксициклин-флуорохинолон е значително по-добра от тази на доксициклин самостоятелно. Прилагането на антибиотици при Q-треска с ендокардит е намалило смъртността в света до около 6%. Въпреки това при спиране на антибиотиците все още се наблюдават рецидиви от над 50% и се препоръчва лечението с тях да продължи най-малко 3 години (33,46). От 16 пациенти след диагностициране на Q-треска с ендокардит 11 са подложени на замяна на клапата поради хемодинамична недостатъчност от няколко седмици до 4 години. В два случая е изолирана *Coxiella burnetii* от отстранената сърдечна клапна тъкан, въпреки продължителната терапия съответно 9 и 12 месеца с доксициклин и флуорохинолон (29). Тези резултати показват, че антибиотиците, дори когато се използват в комбинация и за продължителни периоди, не лекуват повечето хронично инфектирани гостоприемници. Те потвърждават и скорошната демонстра-

ция на липсата на антибиотична бактерицидна активност срещу интрацелуларната *Coxiella burnetii* (32). *In vitro* експериментите показват, че киселинността във фаголизозомното отделение може частично да обясни липсата на антибиотична бактерицидна активност срещу интрацелуларния *Coxiella burnetii* (32). Тези експерименти демонстрират, че комбинацията от доксициклин и алкализирателен агент на фаголизозоми като хлорохин показва *in vitro* бактерицидна активност срещу *Coxiella burnetii* (32). Тази комбинация неотдавна беше сравнена с доксициклин-офлоксацин при 35 пациенти с ендокардит с Q-треска (45). В тази ограничена серия смъртността е по-малка от 5% при двата режима. Въпреки това при 64,3% от пациентите, получаващи доксициклин-офлоксацин, се наблюдава рецидив, но значително по-рядко (14,3%) при тези, лекувани с доксициклин-хлорохин. Пациентите са се подобрили по-бързо, когато са се прилагали доксициклин-хлорохин. Продължителността на лечението с доксициклин-хлорохин от 18 месеца е достатъчна, за да се предотвратят повечето рецидиви. Оптималната продължителност на антибиотичната терапия не може да бъде точно определена, тъй като понастоящем няма налични конкретни критерии за лечение на *Coxiella burnetii*. Предложенията са варирали от 1 година антибиотична терапия (64) до неопределено време за приложение на антибиотици (42). Тъй като изолирането на *Coxiella burnetii* от кръвни проби на пациенти, получаващи подходяща антибиотична терапия е трудно (37), те не могат да се използват за предсказване на клиничната ефикасност на терапията. За разлика от това, титрите на фаза I IgG и IgA антитела могат лесно да бъдат наблюдавани. Raoult и сътрудници приемат намаление на тигрите на фаза I на IgG и IgA антитела до 1:200 или по-малко като основен предсказващ критерий за клинично излекуване (46,51). Това представлява единственият понастоящем наличен обективен критерий за наблюдение на хронично инфектирани пациенти и е добре свързан с риска от рецидив при спиране на антибиотичната терапия. Когато се използва доксициклин-офлоксацин, титрите на фаза I на антителата $\leq 1:200$ не намаляват дори след най-малко три години антибиотична терапия, докато това става след 18-месечна терапия с доксициклин-хлорохин. По този начин настоящите препоръки за антибиотично лечение на ендокардит, причинен от Q-треска са поне 18 месеца лечение с доксициклин (100 mg два пъти дневно) и хлорохин (200 mg три пъти дневно) или поне 3 години терапия доксициклин (100 mg два пъти дневно) и офлоксацин 200 mg три пъти дневно) при пациенти,

при които не може да се приложи първият антибиотичен режим. Клиничната и биологичната оценка трябва да се извършват ежемесечно по време на антибиотичната терапия, включително броене на кръвни клетки, измерване на нивата на чернодробните ензими в серумните и креатининовите нива в серума и серологията на Q-треска. Ехокардиограма трябва да се извършва на всеки 3 месеца. Използваният в терапевтични дози хлорохин може да има някои вредни ефекти, включително риск от ретинопатия, което налага редовно офталмологично изследване. Нивата на хлорохина в серума трябва да се наблюдават, за да се гарантира, че те се поддържат на $1 \pm 0,2$ mg/литър, но въпреки това хлорохиновата доза често трябва да се коригира поради непоносимост. При повечето пациенти хлорохинът е прилаган при 200 mg три пъти дневно през първите 3 до 6 месеца и след това намалява до 200 mg два пъти дневно или дори веднъж дневно. Клинична и биологична оценка също трябва да се извърши след спиране на антибиотичното лечение. Извършва се такава оценка (включително броене на кръвни клетки, измерване на нивото на чернодробните ензими, лимфоцитно типизиране и серология на Q-треска) всеки месец през първите 6 месеца след изтеглянето на антибиотици, след това на всеки 6 месеца в продължение на 2 години и веднъж годишно след това. Ехокардиограмата също се провежда на всеки 6 месеца през първите 2 години при пациенти без симптоми. В допълнение към антибиотичната терапия при ендокардит, причинен от Q-треска, е предложена оперативна смяна на клапата (16,24). Сърдечната хирургия е предложена основно в резултат на хемодинамична недостатъчност. В такива случаи наличието на *Coxiella burnetii* в отстранената сърдечна тъкан трябва систематично да се оценява както като изолат, така и от PCR. Интересно е, че *Coxiella burnetii* се открива дори в макроскопски незначителна сърдечна клапна тъкан (20). В едно предходно проучване (29) заместването на клапата се извършва при 19 пациенти с хемодинамична недостатъчност и *Coxiella burnetii* се открива в тъканта на сърдечната клапа, която е отстранява от 9 пациенти. При един пациент, подложен на два пъти на операция по заместване на клапата, *Coxiella burnetii* се култивира от отстранената тъкан на сърдечната клапа и в двата случая, което показва, че при самата хирургична интервенция не се премахва ендокардитът, причинен от Q-треска. Тъй като това е разпространено заболяване, операцията трябва да бъде приложена само за пациенти с хемодинамични усложнения и трябва да се комбинира с антибиотична тера-

пия за предотвратяване на рецидив. При пациенти, подложени на смяна на клапи, също е необходимо да се прилагат антибиотици, поради риска от инфекция на протезната клапа от латентно място, включително от други сърдечни клапи (42).

Съвременен лечение на хронична Q-треска (19)

Настоящите препоръки за лечение на хронична Q-треска са 100 mg доксициклин два пъти дневно, комбинирани с хидроксихлорохин три пъти дневно при 200 mg на доза в продължение на най-малко 18 месеца (10,45). Две дневни дози 100 mg доксициклин са показали, че водят до серумни концентрации от 2-5 mg/L (4,39). Има доказателства, че дози, водещи до серумни концентрации по-високи от 5 mg/L, могат да доведат до по-бързо намаляване на антиантителата срещу *C. burnetii* (27), но не са докладвани контролирани проучвания, оценяващи дозировката на доксициклин. Употребата на доксициклин плюс хидроксихлорохин намалява времето за лечение при пациенти с хронична Q-треска до 18 месеца при тези с естествени сърдечни клапи и 24 месеца при пациенти с протезни клапи. Дългосрочното лечение с доксициклин и хидроксихлорохин не е без потенциални усложнения. И двете от тези лекарства могат да причинят фоточувствителност (14), а дългосрочната употреба на хидроксихлорохин може да доведе до ретинопатия (59). Съобщени са алергични реакции към двете лекарства (36).

При жени след раждането, които развиват серологичен профил на хронична Q-треска фаза 1 IgG титър $>1:1024$, да се провежда терапия с доксициклин и хидроксихлорохин в продължение на 12 месеца.

В заключение, експерименталните модели доведоха до определяне на вътреклетъчната чувствителност на *Coxiella burnetii* към антибиотиците. Само тетрациклини, рифампин, ко-тримоксазол, флуорохинолони и по-новите макролиди (особено кларитромицин) показват значителна *in vitro* активност. *In vitro* активността на тетрациклини, флуорохинолони и ко-тримоксазол корелира добре с клиничните данни. Трябва обаче да се отбележи, че в тези антибиотични експерименти са използвани малко изолати на *Coxiella burnetii* и че е докладвана хетерогенност в чувствителността към антибиотици (57,65,66,67). Трудността при изолирането на *Coxiella burnetii* означава, че антибиотичната чувствителност на всеки клиничен изолат обикновено не се определя. По този начин резултатите, получени в *in vitro* модели с референтни щамове, може да не отразяват точно клиничната ситуация. При поява на

рецидиви или неуспехи, въпреки подходящата антибиотична терапия, може да се прояви резистентност в отделните щамове на *Coxiella burnetii*, а не при лоша вътреклетъчна антибиотична активност, поне при някои пациенти. В допълнение, противоречиви резултати са получени при изследване на бактерицидната активност на антибиотици срещу *Coxiella burnetii* и това трябва да се има предвид при лечение на хронична Q-треска. Липсата на бактерицидна активност на повечето антибиотици срещу интрацелуларната *Coxiella burnetii* е показателна за трудностите при изкореняването на *Coxiella burnetii* при хронично инфектирани пациенти.

Доксициклин остава първият избор при лечение на остра Q-треска, а доксициклин плюс хидроксихлорохин е първият избор за хронична Q-треска. Няма алтернативи с ефикасността на доксициклин и има дългогодишен опит в успешното лечение на инфекциите с *Coxiella burnetii* (19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Q-треската е високо инфекциозна зооантропоноза, разпространена в много страни по света, но най-вече в Европа, Канада и Австралия. Причинител на заболяването е вътреклетъчна патогенна бактерия – *Coxiella burnetii*. Лечението зависи до голяма степен от начина на протичане на болестта, тъй като една част от инфекциите протичат безсимптомно и не се манифестират клинично, и не биват диагностицирани. При потвърждаване на диагнозата е задължително провеждането на антибиотичното лечение, което трябва да продължи поне 2-3 седмици и да бъде в ефективни дози, под наблюдението на лекар или клиничен фармацевт.

Съвременната фармакотерапия на острата форма на Q-треската при възрастни включва 100 mg доксициклин два пъти дневно за 14 дена, а при бременни се препоръчва ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол: 160 mg / 800 mg) два пъти дневно до последните шест седмици на бременността. Актуалното лечение на хроничната форма на заболяването включва 100 mg доксициклин два пъти дневно, комбинирани с хидроксихлорохин три пъти дневно при 200 mg на доза в продължение на най-малко 18 месеца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akporiaye, E. T., J. D. Rowatt, A. A. Aragon, O. G. Baca. Lysosomal response of a murine macrophage-like cell line persistently infected with *Coxiella burnetii*. *Infect. Immun.* 1983 Jun;40(3):1155-62.
2. Baca, O. G., E. T. Akporiaye, A. S. Aragon, I. L. Martinez, M. V. Robles, N. L. Warner. Fate of phase I and phase II *Coxiella burnetii* in several macrophage-like tumor cell lines. *Infect. Immun.* 1981 Jul;33(1):258-66.
3. Baca, O. G., T. O. Scott, E. T. Akporiaye, R. DeBlassie, H. A. Crissman. Cell cycle distribution patterns and generation times of L929 fibroblast cells persistently infected with *Coxiella burnetii*. *Infect. Immun.* 1985 Feb;47(2):366-9.
4. Beringer P. M., H. Owens, A. Nguyen, D. Benitez, A. Rao, D. Z. D'Argenio. Pharmacokinetics of doxycycline in adults with cystic fibrosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2012;56(1):70-74.
5. Bertrand, A., F. Janbon, O. Jonquet, J. Reynes. Infections par les rickettsiales et fluoroquinolones. *Pathol. Biol. (Paris)* 1988;36:493-495.
6. Brezina, R., S. Schramek, J. Kazar. Selection of chlortetracycline-resistant strain of *Coxiella burnetii*. *Acta Virol.* 1975 Nov;19(6):496.
7. Brouqui, P., H. Tissot Dupont, M. Drancourt, Y. Berlan, J. Etienne, C. Lepout, F. Goldstein, P. Massip, M. Micoud, A. Bertrand, D. Raoult. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 1993 Mar 8;153(5):642-8.
8. Burton, P. R., J. Stueckemann, R. M. Welsh, D. Paretsky. Some ultrastructural effects of persistent infections by the rickettsia *Coxiella burnetii* in mouse L cells and green monkey kidney (Vero) cells. *Infect. Immun.* 1978 Aug;21(2):556-66.
9. Cacoub, P., B. Wechsler, C. Chapelon, M. Thibon, and P. Godeau. Q-fever endocarditis and treatment with the fluoroquinolones. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:816-8.
10. CDC Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* 2013;62(RR03):1-23.
11. Clark W. H., E. H. Lennette. Treatment of Q fever with antibiotics. *Ann N Y Acad Sci.* 1952;55(6):1004-18.
12. D'Angelo, J. J., R. Hetherington. Q fever treated with erythromycin. *Br. Med. J.* 1979;2:305-6.
13. Drancourt, M., D. Raoult, B. Xeridat, L. Milandre, M. Nesri, P. Dano. 1991. Q fever meningoencephalitis in @ve patients. *Eur. J. Epidemiol.* 1991;7(2):134-8.
14. Drucker A.M., C. F. Rosen. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf.* 2011 Oct 1;34(10):821-37
15. Ellis, M. E., C. C. Smith, M. A. Moffat. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967-80). *Q. J. Med.* 1983 Winter;52(205):54-66.
16. Fernandez Guerrero, M. L., J. M. Muelas Aguado, G. Renedo, J. Fraile, F. Soriano, E. De Villalobos. Q fever endocarditis on porcine bio-prosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement. *Ann. Intern. Med.* 1988 Feb;108(2):209-13.
17. Freeman, R., M. E. Hodson. Q fever endocarditis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br. Med. J.* 1972 Feb 12; 1(5797): 419-420.
18. Gikas, A, D. P. Kofteridis, A. Manios, J. Padiaditis, Y. Tselentis. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001 Dec; 45(12): 3644-6.
19. Kersh, G. J. Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Nov;11(11): 1207-14

20. Haldane, E. V., T. J. Marrie, R. S. Faulkner, S. H. Lee, J. H. Cooper, D. D. MacPherson, T. J. Montague. Endocarditis due to Q fever in Nova Scotia: experience with five patients in 1981-1982. *J. Infect. Dis.* 1983 Dec;148(6):978-85.
21. Hart, R. J., D. B. Shaw. Q-fever endocarditis. *Br. Med. J.* 1973;3:233.
22. Huebner, R. J., G. A. Hottle, E. B. Robinson. Action of streptomycin in experimental infection with Q fever. *Public Health Rep.* 1948;63:357-62.
23. Jackson, E. R. Comparative efficacy of several antibiotics on experimental rickettsial infections in embryonated eggs. *Antibiot. Chemother.* 1951;1:231-5.
24. Kristinsson, A., H. H. Bentall. Medical and surgical treatment of Q fever endocarditis. *Lancet.* 1967 Sep 30;2(7518):693-7.
25. La Scola, B., H. Lepidi, M. Maurin, D. Raoult. A guinea pig model for Q fever endocarditis. *J. Infect. Dis.* 1998 Jul;178(1):278-81.
26. Lam, C., G. E. Mathison. Effect of low intraphagosomal pH on antimicrobial activity of antibiotics against ingested staphylococci. *J. Med. Microb.* 1983;16(3):309-16.
27. Lecaillet, A., M. N. Mallet, D. Raoult, J. M. Rolain. Therapeutic impact of the correlation of doxycycline serum concentrations and the decline of phase I antibodies in Q fever endocarditis. *J. Antimicrob. Chemot.* 2009 Apr;63(4):771-4.
28. Levy, P. Y., M. Drancourt, J. Etienne, J. C. Auvergnat, J. Beytout, J. M. Sainty, F. Goldstein, D. Raoult. Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991 Mar;35(3):533-7.
29. Levy, P., D. Raoult, J. J. Razongles. Q-fever and autoimmunity. *Eur J Epidemiol.* 1989 Dec;5(4):447-53.
30. Maltezou, H. C., I. Constantopoulou, C. Kallergi, et al. Q fever in children in Greece. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004;70(5):540-4.
31. Marrie, T. J. *Coxiella burnetii* (Q fever), p. 1727-1734. In G. L. Mandell and J. E. Bennett (ed.), *Principles and practice of infectious diseases*, 3rd ed. Churchill Livingstone, Inc., New York, N.Y. 1990. p. 214.
32. Maurin, M., A. M. Benoliel, P. Bongrand, D. Raoult. Phagoly-sosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J. Infect. Dis.* 1992 Nov;166(5):1097-102.
33. Maurin, M., D. Raoult. Current concepts and perspectives in Q fever treatment, p. 153-179. In D. Raoult (ed.), *Antimicrobial agents and intracellular pathogens*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. 1993.
34. Maurin, M., D. Raoult. In vitro susceptibility of spotted fever group *Rickettsiae* and *Coxiella burnetii* to clarithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993 Dec; 37(12): 2633-2637.
35. Maurin, M., D. Raoult. Bacteriostatic and bactericidal activity of levofloxacin against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, 'Israeli spotted fever group rickettsia' and *Coxiella burnetii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997 Jun;39(6):725-30.
36. Million, M., F. Thuny, H. Richet, D. Raoult. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect. Dis.* 2010 Aug;10(8):527-35.
37. Musso, D., D. Raoult. *Coxiella burnetii* blood cultures from acute and chronic Q fever patients. *J. Clin. Microbiol.* 1995 Dec;33(12):3129-32.
38. Musso, D., M. Drancourt, S. Osscini, D. Raoult. Sequence of quinolone resistance-determining region of *gyrA* gene for clinical isolates and for an in vitro-selected quinolone-resistant strain of *Coxiella burnetii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996 Apr;40(4):870-3.
39. Neuvonen, P. J., G. Gothoni, R. Hackman, K. Bjorksten. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br. Med. J.* 1970;4:532-534.
40. Ormsbee, R. A., E. G. Pickens. A comparison by means of the complement-fixation test of the relative potencies of chloramphenicol, aureomycin, and terramycin in experimental Q fever infections in embryo-nated eggs. *J. Immunol.* 1951 Nov;67(5):437-48.
41. Ormsbee, R. A., H. Parker, E. G. Pickens. The comparative effectiveness of aureomycin, terramycin, chloramphenicol, erythromycin, and thiomycin in suppressing experimental rickettsial infections in chick embryos. *J. Infect. Dis.* 1955 Mar-Apr;96(2):162-7.
42. Pedoe, H. D. Apparent recurrence of Q fever endocarditis following homograft replacement of aortic valve. *Br. Heart J.* 1970;32:568-70.
43. Perez-del-Molino, A., J. M. Aguado, J. A. Riancho, I. Sampredo, P. Matorras, J. Gonzales-Macias. Erythromycin and the treatment of *Coxiella burnetii* pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991 Sep;28(3):455-9.
44. Powell, O. W., K. P. Kennedy, M. McIver, H. Silverstone. Tetracycline in the treatment of Q fever. *Aust. Ann. Med.* 1962;11:184-8.
45. Raoult, D., P. Houpiqian, H. Tissot Dupont, J. M. Riss, J. Arditi-Djiane, P. Brouqui. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern. Med.* 1999;159(2):167-173.
46. Raoult, D. Treatment of Q fever. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993 Sep; 37(9): 1733-1736.
47. Raoult, D., H. Torres, M. Drancourt. Shell-vial assay: Evaluation of a new technique for determining antibiotic susceptibility, tested in 13 isolates of *Coxiella burnetii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991 Oct; 35(10): 2070-2077.
48. Raoult, D., M. Drancourt, G. Vestris. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990 Aug;34(8):1512-4.
49. Raoult, D., M. R. Yeaman, O. G. Baca. Susceptibility of *Coxiella burnetii* to pefloxacin and ofloxacin in ovo and in persistently infected L929 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989 May;33(5):621-3.
50. Raoult, D., P. Bres, M. Drancourt, G. Vestris. In vitro susceptibilities of *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rickettsia conorii* to the fluoroquinolone sparfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991 Jan;35(1):88-91.
51. Raoult, D., P. Y. Levy, J. R. Harle, J. Etienne, P. Massip, F. Goldstein, M. Micoud, J. Beytout, H. Gallais, G. Remy, J. P. Capron. Chronic Q fever: Diagnosis and follow up. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;590:51-60.
52. Roman, M. J., P. D. Coriz, O. G. Baca. A proposed model to explain persistent infection of host cells with *Coxiella burnetii*. *J. Gen. Microbiol.* 1986 May;132(5):1415-22.
53. Saginur, R., S. S. Silver, R. Bonin, M. Carlier, M. Orizaga. Q-fever endocarditis. *Can. Med. Assoc. J.* 1985 Dec 15;133(12):1228-30.
54. Seggev, J. S., S. Levin, G. Schey. Unusual radiological manifestations of Q fever. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986 Aug;69(2):120-2.

55. Sobradillo, V., R. Zalacain, A. Capelastegui, F. Uresandi, J. Corral. Antibiotic treatment in pneumonia due to Q fever. *Thorax*. 1992;47(4):276–8.
56. Spelman, D. W. Q fever: a study of 111 consecutive cases. *Med. J. Aust.* 1982 Jun 26;1(13):547-8.
57. Spicer, A. J., M. G. Peacock, J. C. Williams. Effectiveness of several antibiotics in suppressing chick embryo lethality during experimental infections by *Coxiella burnetii*, *Rickettsia typhi*, and *R. rickettsii*, p. 375- 383. In W. Burgdorfer and R. L. Anacker (ed.), *Rickettsiae and rickettsial diseases*. Academic Press, Inc., New York, N.Y. 1981.
58. Subramanya, N. I., J. S. Wright, M. A. Khan, 1982. Failure of rifampicin and co-trimoxazole in Q fever endocarditis. *Br. Med. J.* 1982;285:343-4.
59. Tehrani, R, R. A. Ostrowski, R. Hariman, W. M. Jay. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin. Ophthalmol.* 2008 May-Jun;23(3):201-9.
60. Tobin, M. J., N. Cahill, G. Gearty, B. Maurer, S. Blake, K. Daly, R. Hone. 1982. Q fever endocarditis. *Am. J. Med.* 1982 Mar;72(3):396-400.
61. Turck, W. P. G. Q fever, p. 932-938. In A. I. Braude, C. E. Davis, and J. Fierer (ed.), *medical microbiology and infectious diseases*. The W. B. Saunders Co., Toronto, Canada. 1981.
62. Turck, W. P., M. B. Matthews. Rickettsial endocarditis. *Br. Med. J.* 1969;1:185–186.
63. Varma, M. P., A. A. Adgey, J. H. Connolly. Chronic Q fever endocarditis. *Br. Heart J.* 1980;43:695–99.
64. Wilson, H. G., G. H. Neilson, E. G. Galea, G. Stafford, M. F. O'Brien. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation*. 1976;53:680–4.
65. Yeaman, M. R., O. G. Baca. Unexpected antibiotic susceptibility of a chronic isolate of *Coxiella burnetii*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;590:297-305.
66. Yeaman, M. R., L. A. Mitscher, O. G. Baca. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987 Jul;31(7):1079-84.
67. Yeaman, M. R., M. J. Roman, O. G. Baca. Antibiotic susceptibilities of two *Coxiella burnetii* isolates implicated in distinct clinical syndromes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989;33:1052-7.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
гл. ас. д-р Методи Кунчев, д.м.
Лаборатория по вирусология, ВМА
ул. „Георги Софийски“ 3, София 1606
тел.: (+359 2) 922 5441
e-mail: mkunchev@yahoo.com