

Ю.В. Перфильева^{1,2}, А.С. Машжан^{1,4*}, А.В. Жигайлов^{1,2}, Е.О. Остапчук^{1,2},
Э.Р. Мальцева^{1,2,3}, Д.А. Найзабаева^{1,2,4}, Ж.А. Бердыгулова¹, А.О. Бисенбай^{1,2,4},
Ю.А. Скиба^{1,2,3}, А.М. Дмитрировский¹, С.М. Мамадалиев¹

¹Филиал РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Алматы

²РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МОН РК, Казахстан, г. Алматы

³Научное сообщество «Тетис», Казахстан, г. Алматы

⁴Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

*e-mail: aj.akzhigit@gmail.com

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛИХОРАДКИ КУ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА

Лихорадка Ку (коксиеллез) – зоонозная инфекция, вызываемой бактерией *Coxiella (C.) burnetii*, которая может инфицировать многие виды млекопитающих, включая человека. Эта работа направлена на исследование распространённости *C. burnetii* среди домашнего скота и населения южного региона Казахстана с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для серологического мониторинга проведен сбор образцов сыворотки у 100 жителей Жамбылской области в эпидемиологический сезон 2021 г. Выявлено, что общая серопревалентность IgG к *C. burnetii* равна 3,3%. Также проведен серологический анализ 282 образцов сыворотки крови от *Capra hircus*, *Ovis aries* и *Bos taurus*, собранных в Туркестанской и Жамбылской областях. Показано, что общая серопревалентность антител к *C. burnetii* у сельскохозяйственных животных составляет 32,2% и 23,0% в Туркестанской и Жамбылской областях соответственно. Проведен эпидемиологический анализ данных серомониторинга домашнего скота. Показано, что видовая принадлежность *Capra hircus* к женскому полу и обитание в Байдибекском, Сайрамском, Кзыгуртском районах Туркестанской области и в районе Т. Рыскулова Жамбылской области являются факторами риска инфицирования *C. burnetii* в южном регионе Казахстана. Полученные результаты говорят о необходимости проведения дальнейшего исследования в этом направлении для выделения возбудителя и идентификации его основных резервуаров.

Ключевые слова: *Coxiella (C.) burnetii*, коксиеллез, эпидемиология, иммуноферментный анализ, сыворотка.

Y.V. Perfilyeva^{1,2}, A. Mashzhan^{1,4*}, A.V. Zhigailov^{1,2}, Y.O. Ostapchuk^{1,2},
E.R. Maltseva^{1,2,3}, D.A. Naizabayeva^{1,2,4}, Zh.A. Berdygulova¹, A.O. Bissenbay^{1,2,4}, Y.A. Skiba^{1,2,3},
A.M. Dmitrovsky¹, S.M. Mamadaliyev¹

¹Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Kazakhstan, Almaty

²M.A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Kazakhstan, Almaty

³Tethys Scientific Society, Kazakhstan, Almaty

⁴Kazakh National University Al-Farabi, Kazakhstan, Almaty

*e-mail: aj.akzhigit@gmail.com

Prevalence of Ku fever in the Southern region of Kazakhstan

Q fever (coxiellosis) is a zoonotic infection caused by the bacterium *Coxiella (C.) burnetii* that can infect many species of mammals, including humans. This work was aimed at studying the prevalence of *C. burnetii* among livestock and people in the southern region of Kazakhstan using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For serological monitoring, serum samples were collected from 100 residents of the Zhambyl oblast in the epidemiological season of 2021. It was found that the total seroprevalence of IgG to *C. burnetii* is 3.3%. A serological analysis of 282 blood serum samples from *Capra hircus*, *Ovis aries* and *Bos taurus* collected in the Turkestan and Zhambyl oblasts demonstrated that the total seroprevalence of antibodies to *C. burnetii* in livestock is 32.2% and 23.0% in the Turkestan and Zhambyl oblasts, respectively. An epidemiological analysis of livestock seromonitoring data was carried out. It was shown that the species belonging to *Capra hircus*, female sex and habitat in Baidibek, Sairam, Kazygurt districts of the Turkestan oblast and in T. Ryskulov of the Zhambyl oblast are risk factors for *C. burnetii* infection in the southern region of Kazakhstan. The results indicate the need for further research in this direction to isolate the pathogen and identify its main reservoirs.

Key words: *Coxiella (C.) burnetii*, coxiellosis, epidemiology, enzyme immunoassay, serum.

Ю.В. Перфильева^{1,2}, А.С. Машжан^{1,4*}, А.В. Жигайлов^{1,2}, Е.О. Остапчук^{1,2},
Э.Р. Мальцева^{1,2,3}, Д.А. Найзабаева^{1,2,4}, Ж.А. Бердыгулова¹, А.О. Бисенбай^{1,2,4},
Ю.А. Скиба^{1,2,3}, А.М. Дмитриевский¹, С.М. Мамадалиев¹

¹«Ұлттық биотехнология орталығы» РМҚ Алматы қаласындағы филиалы, Қазақстан, Алматы қ.

²«М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты» ШЖҚ РМҚ, Қазақстан, Алматы қ.

³Ғылыми бірлестік «Тетис», Қазақстан, Алматы қ.

⁴Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

*e-mail: aj.akzhigit@gmail.com

Ку безгегінің оңтүстік Қазақстан өңірінде таралуы

Coxiella (C.) burnetii бактериясымен қоздырылатын Ку безгегі (кокциеллез) – сүтқоректілердің көптеген түрлерін, құстардың, буынаяқтылардың және адамдардың қоса жұқтыру қаупі бар зооноздық инфекция. Бұл жұмыс Түркістан және Жамбыл облыстарының тұрғындары мен шаруа малының арасында *C. burnetii* таралуын имуна ферменттік талдау (ИФТ) көмегімен зерттеуге бағытталған. Серологиялық мониторинг жасау мақсатында 2021 жылғы эпидемиологиялық маусымда Жамбыл облысының 100 тұрғынынан сарысу үлгілері алынды. IgG-дің *C. burnetii*-ге жалпы серопреваленттілігі 3,3% екені анықталды. Сондай-ақ *Capra hircus*, *Ovis aries* және *Bos taurus* қан сарысуларының 282 үлгілеріне серологиялық талдау жасалды. Ауыл шаруашылығы жануарларында *C. burnetii*-ге антиденелердің жалпы серопреваленттігі Түркістан және Жамбыл облыстарында 32,2% және 23,0% екені көрсетілді. Шаруашылық малдарының серомониторинг деректеріне эпидемиологиялық талдау жүргізілді. Оңтүстік өңіріндегі Түркістан облысының Бәйдібек, Сайрам, Қазығұрт аудандарында және Жамбыл облысының Т. Рысқұлов ауданындағы аналық түріне жататын *Capra hircus*-тің мекен ету ортасы *C. burnetii*-мен инфекцияланудың қауіп факторларын арттыратыны көрсетілді. Нәтижелер қоздырғышты оқшаулау және оның негізгі резервуарларын анықтау үшін осы бағытта қосымша зерттеулер жүргізу қажеттігін көрсетті.

Түйін сөздер: *Coxiella (C.) burnetii*, кокциеллез, эпидемиология, имуноферментті талдау, сарысу.

Введение

Лихорадка Ку (кокциеллез) – зоонозная инфекция, характеризующаяся множественностью источников и факторов передачи. Заболевание вызывается *Coxiella (C.) burnetii*, строго внутриклеточной грамотрицательной бактерией, которая поражает сельскохозяйственных животных и человека [1, 2]. *C. burnetii* может инфицировать многие виды животных, включая млекопитающих, птиц и членистоногих. У животных инфекция *C. burnetii* протекает обычно бессимптомно, но у млекопитающих она может привести к абортам и мертворождению. У сельскохозяйственных животных пневмония, аборт, мертворождение и рождение слабого потомства являются наиболее частыми клиническими признаками. В большинстве случаев аборт происходит в конце беременности без особых клинических признаков подобно тому, как это наблюдается при бруцеллезе или хламидиозе. Частота абортотворения варьирует от 3 до 80% у инфицированных самок [3].

Диагностика кокциеллеза затруднена неспецифическими клиническими симптомами у людей и асимптоматическим течением заболевания у животных, обостряющимся только в

период беременности и родов. Работники сферы здравоохранения по причине неосведомленности не проявляют внимания к данной инфекции, что, в конечном итоге, приводит к ее недостаточной выявляемости, диагностическим ошибкам и несвоевременному лечению больных. Несмотря на то, что лихорадка Ку редко приводит к летальному исходу, она часто может приводить к инвалидизации, даже в случае проводимой терапии антибиотиками. Текущие эпидемиологические исследования показывают, что лихорадку Ку следует рассматривать как проблему общественного здравоохранения во многих странах, например, в Великобритании, Испании, Германии, Франции, Греции и др. [1], а также во многих других странах, где лихорадка Ку распространена, но не распознана из-за отсутствия эпидемиологического надзора за заболеванием. Например, в США лихорадка Ку подлежит регистрации только с 1999 г., что привело к увеличению числа случаев заболевания людей на 250% в период с 2000 г. по 2004 г. благодаря мониторингу данной инфекции [2]. Заметный подъем заболеваемости кокциеллезом регистрируется во многих странах [4], что, по-видимому, связано с интенсивным развитием животноводства и ввозом скота из неблагополучных по кокциеллезу

стран. Так, показано, что покупка даже нескольких животных из зараженных источников может привести к возникновению крупных вспышек [4].

Для коксиеллеза типично наличие природных очагов инфекции, где возбудитель сохраняется у разных видов иксодидовых, аргасовых, гамазовых и краснотелковых клещей. Так, *C. burnetii* была обнаружена у более, чем 40 видов клещей. Клещи заражаются *C. burnetii* с кровью во время кормления от инфицированных животных и могут передавать бактерии другим млекопитающим во время следующего кормления или путем аэрогенного распространения высушенного клеща [5]. Учитывая, что некоторые виды клещей могут передавать коксиелл трансвариально, можно предположить, что именно клещи являются основным резервуаром *C. burnetii* в природе [6]. В циркуляцию *C. burnetii* в природе вовлекаются также многие виды теплокровных животных – от крупных копытных (таких как олени, джейраны и т.д.), до мелких мышевидных грызунов, а также птицы [7].

Человек чаще всего заражается коксиеллезом от сельскохозяйственных животных (крупного (КРС) и мелкого рогатого скота, лошадей, верблюдов и свиней). Зараженные животные выделяют *C. burnetii* в окружающую среду с калом, мочой, маточными выделениями и молоком. Передача патогена человеку может происходить тремя основными путями: при вдыхании аэрозолей, через пищеварительную систему при употреблении зараженных продуктов (непастеризованное молоко или пастеризованное в течение короткого времени) и через кожу (например, укусы клещей или при контакте зараженных продуктов с кожными язвами) [8]. Околоплодные воды и плацента инфицированных животных содержат высокую концентрацию бактерий, которые могут распространяться в окружающей среде аэрогенно, оставаясь вирулентными в течение нескольких месяцев [9]. Были описаны случаи, когда источниками вспышек являлись навоз [10] и загрязненная фекалиями шерсть [11]. Передача от человека человеку редка, но возможна при переливании крови [8].

Характерной особенностью *C. burnetii* является их высокая устойчивость к факторам внешней среды, к высушиванию и нагреванию. Это способствует реализации различных путей заражения – воздушно-пылевого, алиментарного [12], контактного (заражение через кожу и слизистые оболочки) и других. Инфекционная доза

C. burnetii составляет всего 1-10 микроорганизмов, что делает эту бактерию одним из самых вирулентных из известных патогенов [13]. Аэрогенный путь передачи *C. burnetii* может объяснять появление Ку-лихорадки у жителей городских районов, отрицающих прямые контакты с животными [14]. Так, самая крупная из известных зарегистрированных вспышек лихорадки Ку, произошедшая в 2007–2010 годах в Нидерландах и охватившая около 4000 случаев заболевания людей, была предположительно связана с заражением через воздушно-пылевой путь в связи с нахождением молочных козых ферм вблизи густонаселенных районов. Общий ущерб от вспышки оценивается в 161–336 миллионов евро. Самой большой проблемой стало снижение качества жизни пациентов и нетрудоспособность пострадавших от инфекции, что было оценено на сумму около 67–145 миллионов евро [15]. Возможность аэрозольного заражения, устойчивость к окружающей среде и очень низкая инфекционная доза делают *C. burnetii* потенциальным агентом биологической войны (CDC, категория В).

Таким образом, высокая инвазивность и устойчивость в окружающей среде *C. burnetii*, множественные пути передачи данного патогена людям и сельскохозяйственным животным, включая аэрогенный путь передачи, а также способность *C. burnetii* вызывать хронические заболевания, которые могут приводить к инвалидизации, определяют значительную актуальность изучения данного заболевания. При этом, на наш взгляд, в силу развитого животноводства и высокой густонаселенности наибольший интерес представляет южный регион Казахстана.

Первые сообщения в печати о лихорадке Ку в Казахстане (и в СССР) были сделаны Е.Н.Бартошевич в 1946 г., когда она описала кратковременные лихорадочные заболевания, встречавшиеся в сельской местности среди жителей южного региона Казахстана, в дальнейшем они были серологически идентифицированы как коксиеллез [16]. В 1953-1954 гг. лихорадка Ку была подтверждена в Узбекистане, Таджикистане и Кыргызстане. В последующем в работах Х.Ж.Жуматова, А.М. Курочкина, А.Ф. Петрова, и других дано описание широкого распространения этой инфекции в Казахстане. В Казахстане мониторинг лихорадки Ку не проводится с 1980-х гг., также отсутствует и эпидемиологический надзор за этой инфекцией. Таким образом, на данный момент отсутствует инфор-

мация о распространённости данной инфекции среди сельскохозяйственных животных и людей в Казахстане, в том числе, в южных областях Республики, где, в настоящее время, идет интенсивное развитие животноводческой отрасли.

Особую тревогу вызывает тот факт, с 1995 года среди жителей южного региона Казахстана отмечается рост числа случаев лихорадок невыясненной этиологии, при этом, в большинстве случаев диагноз устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных без лабораторного подтверждения. В этой группе может в значительной доле присутствовать и лихорадка Ку. Также, в регионе регистрируется значительное количество случаев бруцеллеза, учитывая, что клиническая картина и эпидемиологические факторы у этих двух инфекций зачастую не различимы, в этой группе также может присутствовать и лихорадка Ку.

Материалы и методы

Объекты исследования

В работе использованы сыворотки крови, полученные из периферической крови жителей южного региона Казахстана, а также цельная кровь, сыворотка сельскохозяйственных животных (КРС, овец и коз). На проведение данных исследований получено разрешение этического комитета при РГП «НЦБ» в соответствии с установленным порядком (Выписка из протокола №4 от 08.09.2020).

Работы с потенциально опасным биологическим материалом проводились в сертифицированных шкафах биологической безопасности II класса A2, SterilGARD (Baker, США). Утилизация биологических материалов проводилась с использованием паростерилизатора Amsco Century Scientific (Steris, США).

Забор венозной крови и подготовка крови к исследованию

Исследование проводилось согласно этическим положениям Хельсинской Декларации. Перед забором крови все доноры предоставили письменное информированное согласие на исследование. Венозную кровь забирали с использованием системы забора крови Venosafe (BD) в стерильные вакуумные 6 мл пробирки Vacutainer (BD) с активатором коагуляции натошак из локтевой вены, отстаивалась в течение 3-4 часов, центрифугировали 5 минут при 2000 g, после чего производился отбор сыворотки и ее аликво-

тирование в пробирки на 1,5 мл (Eppendorf). Образцы сывороток хранили в двух аликвотах при температуре -20°C.

Также проводился забор крови домашних овец (*Ovis aries*), коз (*Capra hircus*) и коров (*Bos taurus*). Для этого, на месте, где предполагается произвести прокол, выстригали шерсть, кожу дезинфицировали 5%-ным раствором йода. Забор крови осуществляли из яремной вены животных в пробирки для сбора цельной крови (содержащие K2 EDTA) и пробирки для сыворотки (содержащие активатор коагуляции) Venosafe, оснащенные безопасной иглой (Venoject Quick Fit Needle). Для получения сыворотки пробирки Venosafe с собранной в них кровью после образования сгустка центрифугировали при 2000 x g в течение 5 мин.

Иммунофлуоресцентный анализ (ИФА)

Анализ сывороток животных на содержание антител IgG к *C. burnetii* проводили с помощью наборов "ID Screen® Q Fever Indirect Multi-species" (IDVet, Франция) и сывороток человека – с помощью наборов «Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса IgG к антигенам коксииелл Бернета» (ИФА-анти-Ку-G) (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия) согласно инструкциям производителей и согласно разработанному СОП № CRL-NCB-SA-SOP-055 «Проведение непрямого ИФА на выявление антител к *Coxiella burnetii* с помощью набора ID Screen Q Fever Indirect Multi-species». Перед проведением ИФА все образцы сывороток инактивировали стандартной термической обработкой, выдерживая 20 мин при 56°C.

Хроматографическую реакцию анализировали при 450 нм на планшетном ИФА анализаторе BioTek (BioTek Instruments, США). Интерпретацию полученных результатов проводили следующим способом. При анализе сывороток человека, если отношение оптической плотности (ОП) исследуемого образца сыворотки к усредненному значению ОП контроля отрицательного было равно или превышало 3, и при этом ОП исследуемого образца превышало 0,50 о.е., то этот результат расценивали как положительный, то есть сыворотка содержит антитела класса IgG к *C. burnetii*. Результат оценивали как отрицательный, если отношение ОП образца к ОП контроля отрицательного было меньше 3 или ОП исследуемой сыворотки было ниже 0,50 о.е.

При анализе сывороток животных, дискриминацию положительных и отрицательных сывороток производили по формуле (1):

$$\text{ОП}_{\text{крит}} = (\text{ОП}_{\text{образца}} - \text{ОПк-}) / (\text{ОПк+} - \text{ОПк-}) \times 100\% \quad (1)$$

где ОПк- – значение ОП отрицательного контрольного образца, ОПк+ – значение ОП положительного контрольного образца. Результат считался отрицательным, если значение $\text{ОП}_{\text{крит}}$ в соответствующей ячейке было ниже или равно 40%. Результат расценивался как сомнительный, если $40\% < \text{ОП}_{\text{крит}} \leq 50\%$; результат расценивался как положительный, если $50\% < \text{ОП}_{\text{крит}} \leq 80\%$ и как сильноположительный, если $\text{ОП}_{\text{крит}} > 80\%$. Валидацию ИФА наборов проводили по значению ОП контрольных образцов.

Статистический анализ данных

Биостатистический анализ проводили с применением программного обеспечения EpiInfo 7 (CDC). Серологическая распространенность рассчитывалась как доля людей/животных, у которых обнаруживались антитела, с 95% доверительным интервалом. Для оценки статистической значимости выявленных ассоциаций использовали точный критерий Фишера. Значимость для всех анализов была определена на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты серологического исследования образцов сыворотки жителей южного региона Казахстана

Для проведения анализа по распространению коксииеллеза среди населения южного региона Казахстана был организован и проведен сбор сывороток от жителей региона. В эпидемиологический сезон 2021 г было собрано 100 сывороток от жителей г. Тараз Жамбылской области. Сбор образцов проходил в больницах и поликлиниках города.

Для ИФА было отобрано 92 образца сыворотки. Средний возраст исследуемых был $33,7 \pm 8,7$ лет (диапазон 23-50 лет), из них 42 женщины (56,1%) и 45 мужчин (43,9%), для 5 доноров пол был не известен. Из 92 проанализированных образцов 3 (3,3%; 95% CI: 1,1-9,2%) были позитивными по IgG к *C. burnetii*. Результаты анализа предполагают, что нельзя упускать из виду возможность циркуляции *C. burnetii* среди людей в южном регионе Казахстана.

Серологический анализ сывороток крови сельскохозяйственных животных и эпидемиологический анализ полученных данных

С целью изучения степени распространения возбудителя коксииеллеза и его эпидемиологических особенностей в южном регионе Казахстана нами было проведено кросс-секционное серологическое обследование 282 сельскохозяйственных животных. Исследование на наличие антител к *C. burnetii* проводилось с использованием коммерческой валидированной тест-системы “ID Screen® Q Fever Indirect Multi-species”, использующей сорбированные на плашке антигены фазы I и фазы II *C. burnetii*. Поскольку *C. burnetii* является единственным патогеном, относящимся к роду *Coxiella* семейства *Coxiellaceae* класса *Gamma-proteobacteria*, по антигенным свойствам данная бактерия существенно отличается от других микроорганизмов и не имеет перекрестных антигенов с другими родственными микроорганизмами. Поэтому антитела класса IgG, образующиеся в организме после заражения коксииеллами, являются высокоспецифичными. Так, согласно отчету производителя, IDvet о внутренней проверке чувствительность и специфичность тест-системы “ID Screen® Q Fever Indirect Multi-species” составляет 100%. Также, согласно инструкциям, возможные неспецифические реакции сывороточных антител, способных интерферировать с коксииеллезными антителами и давать ложноположительные результаты, отсекались при разведении исследуемых сывороток в 50 раз.

Для исследования были использованы архивные образцы сыворотки крови от 247 домашних овец (*Ovis aries*), 25 коз (*Capra hircus*) и 10 коров (*Bos taurus*), собранные в рамках выполнения других проектов АФ НЦБ в эпидемиологический сезон 2019 г. в Туркестанской и Жамбылской областях южного региона Казахстана. Сайты сбора образцов представлены на рис. 1. Всего было обследовано 40 сел, находящихся на территории 6 районов: Байдибекский (43 животного), Байзакский (51 животное), Казыгуртский (55 животных), Меркенский (24 животных), Сайрамский (45 животных) и Рыскуловский (64 животных). Все образцы сывороток хранились при -20°C и ранее не размораживались. Средний возраст исследуемых животных был $2,9 \pm 1,3$ лет (диапазон 1-8 лет). Всего было обследовано 232 самки и 39 самцов, для 11 животных пол не был известен.

В результате было показано, что общая серопозитивность к антигенам I и II *S.burnetii* среди сельскохозяйственных животных составила 27,7% (29,0%; 78/282; 95% CI: 22,8-33,2%), при этом наибольшее количество сероположительных животных было выявлено в Туркестанской области (32,2%; 46/143; 95% CI: 25,1-40,2%) при сравнении с Жамбылской областью (23,0%; 32/139; 95% CI: 16,8-30,7%). Сводные данные анализа представлены в Таблице 1. Хотя разница между исследуемыми областями не достигала статистически значимых различий (OR=1,6, 95% CI: 0,9- 2,7; $p=0,1$), однако, в Туркестанской области серопозитивные животные были обнаружены во всех трех исследуемых районах, в отличие от Жамбылской области, где из трех исследованных районов, серопозитивные животные не были обнаружены в Меркенском рай-

оне (0%; 0/24); низкая серопревалентность была продемонстрирована для Байзакского района Жамбылской области (1,96%; 1/51). Наибольшая доля сероположительных животных была показана в Байдибекском районе Туркестанской области (65,1%; 28/43; 95% CI: 50,1-76,6), где серопозитивные животные были найдены во всех 7 обследованных селах/сельских округах. Такие различия между исследованными районами могут быть объяснены различной плотностью животных, выпасом скота большими или малыми отарами, циркуляцией возбудителя в клещах, а также климатическими условиями, благоприятствующими распространению патогена. Например, в Байдибекском районе часто дуют сильные ветры (арыстанды-карабасский) со скоростью 30—35 м/с, что может способствовать активному переносу патогена воздушными потоками.

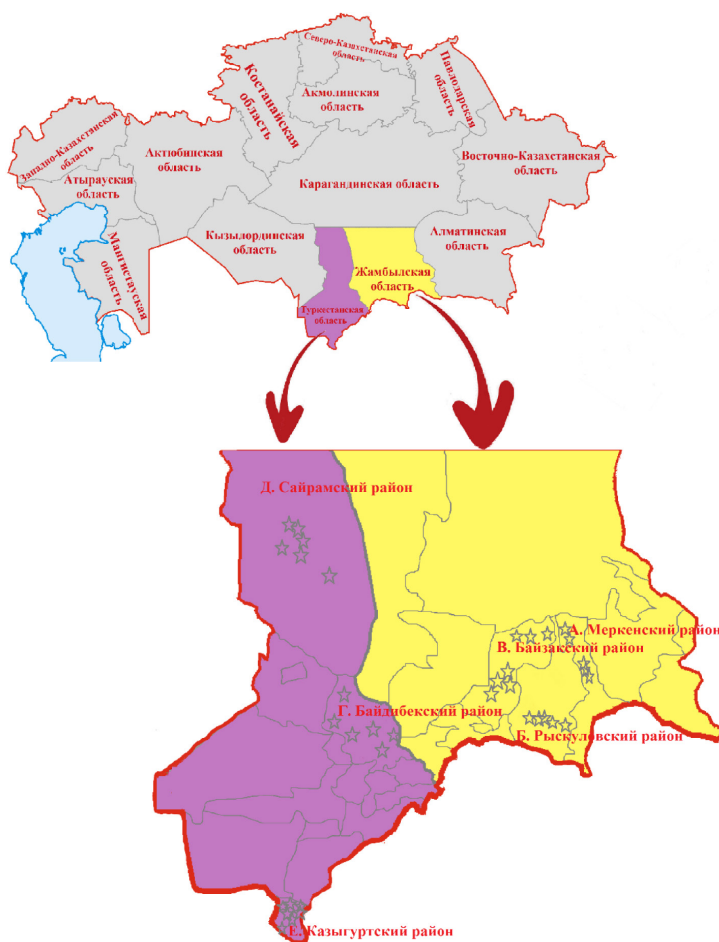


Рисунок 1 – Точки сбора образцов крови сельскохозяйственных животных в Жамбылской (А. Меркенский район. Б. Рыскуловский район. В. Байзакский район) и Туркестанской (Г. Байдибекский район. Д. Сайрамский район. Е. Казыгуртский район) областях Казахстана

Из 78 сероположительных животных, 66 принадлежали к овцам и 12 к козам. Положительные образцы не были выявлены среди крупного рогатого скота, что, возможно, было связано с малым количеством выборки (n=10). Анализ данных по видовой принадлежности сельскохозяйственных животных выявил статистически значимые различия в серопози-

тивности коз и овец. Так, было показано, что *Capra hircus* в два с половиной раз чаще инфицируются *C. burnetii* (48,0%; 12/25; 95% CI: 30,0-66,5%) по сравнению с *Ovis aries* (26,7%; 66/247; 95% CI: 21,6-32,6%) (OR=2.5, 95% CI: 1,1- 5,8; $p=0,03$), что подчеркивает роль коз как очень важного резервуара *C. burnetii* в южном регионе Казахстана.

Таблица 1 – Данные ИФА по наличию у сельскохозяйственных животных южного региона Казахстана антител к *C. burnetii*

Об- ласть	Рай- он	Село / сельский (с.) округ	Вид	Результат ИФА			Кол-во	OR (95% CI)		
				полож.	сомнит.	негат.				
Туркестанская область	Байдибекский	село Танатар / с. округ Алғабас	<i>O. aries</i>	3	-	4	7			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	0			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	0			
		село Шаян / м	<i>O. aries</i>	2	-	3	5			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	0			
			<i>B. tartus</i>	-	-	1	1			
		село Жарыкбас / с. округ Алмалы	<i>O. aries</i>	4	-	1	5			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	0			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	0			
		село Шыбыт / с. округ Жамбыл	<i>O. aries</i>	5	-	-	5			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	0			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	0			
		село Акбулак	<i>O. aries</i>	5	-	-	5			
			<i>C. hircus</i>	1	-	1	2			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	0			
		село Бирлик / с. округ Мынбулак	<i>O. aries</i>	3	1	2	6			
			<i>C. hircus</i>	2	-	-	2			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	0			
		село Ағыбет / с. округ Ағыбет	<i>O. aries</i>	3	1	1	5			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	0			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	0			
		Всего по району (%)				28 (65,1%)	2 (4,7%)	13 (30,2%)	43	93,3 (11,7;744,5), $p<0.0001$
		Сайрамский	село Карабулак / с. округ Карабулак	<i>O. aries</i>	-	-	5	5		
				<i>C. hircus</i>	-	-	1	1		
				<i>B. tartus</i>	-	-	1	1		
			с. округ Жибек жолы	<i>O. aries</i>	2	-	3	5		
				<i>C. hircus</i>	-	-	2	2		
				<i>B. tartus</i>	-	-	1	1		
			село Черноводск / с. округ Карасу	<i>O. aries</i>	3	-	2	5		
				<i>C. hircus</i>	-	-	1	1		
<i>B. tartus</i>	-			-	1	1				
с. округ Аксукуент	<i>O. aries</i>		-	-	5	5				
	<i>C. hircus</i>		-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>		-	-	1	1				
с. округ Манкент	<i>O. aries</i>		-	-	5	5				
	<i>C. hircus</i>		-	-	1	1				
	<i>B. tartus</i>		-	-	1	1				
село Кызылсу / с. округ Сайрам	<i>O. aries</i>	3	-	2	5					
	<i>C. hircus</i>	2	1	2	5					
	<i>B. tartus</i>	-	-	-	-					

Распространенность лихорадки Ку в южном регионе Казахстана

		Всего по району (%)		10 (22,2%)	1 (2,2%)	34 (75,5%)	45	14,3 (1,7;116,7), p=0.003	
Казыгуртский	село Шарбулак / с. округ Шарбулак	<i>O. aries</i>	1	-	4	5			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	2	2			
	село Аганай / с. округ Шарбулак	<i>O. aries</i>	-	-	5	5			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Ащыбулак / с. округ Казыгурт	<i>O. aries</i>	1	-	4	5			
		<i>C. hircus</i>	1	1	2	4			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Казгурт с. округ Казыгурт	<i>O. aries</i>	-	-	5	5			
		<i>C. hircus</i>	1	-	-	1			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Кызылдихан / с. округ Турбат	<i>O. aries</i>	-	-	5	5			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Ондирис / с. округ Турбат	<i>O. aries</i>	-	-	5	5			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Турбат / с. округ Турбат	<i>O. aries</i>	-	-	5	5			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
<i>B. tartus</i>		-	-	-	-				
село Зангар с. округ Какпак	<i>O. aries</i>	2	-	4	6				
	<i>C. hircus</i>	-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>	-	-	-	-				
село Какпак / с. округ Какпак	<i>O. aries</i>	1	-	4	5				
	<i>C. hircus</i>	1	1	-	2				
	<i>B. tartus</i>	-	-	-	-				
		Всего по району (%)		8 (14,5%)	2 (3,6%)	45 (81,8%)	55	8,5 (1,02;70,7), p=0.03	
Жамбылская область	Меркенский	село Жамбыл / с. округ Жамбыл	<i>O. aries</i>	-	-	3	3		
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-		
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-		
		село Сурат / с. округ Сурат	<i>O. aries</i>	-	-	4	4		
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-		
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-		
		село Акарал / с. округ Акарал	<i>O. aries</i>	-	-	4	4		
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-		
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-		
	село Сарымолдаев / с. округ Сары-молдаев	<i>O. aries</i>	-	-	7	7			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Актоган / с. округ Актоган	<i>O. aries</i>	-	-	3	3			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Т. Рыскулов / с. округ Т.Рыскулов	<i>O. aries</i>	-	-	3	3			
		<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
		<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
			Всего по району (%)		0 (0%)	0 (0%)	24 (100%)	24	0
	Т. Рыскулов	село Кокдонен / с. округ Кокдонен	<i>O. aries</i>	6	1	-	7		
<i>C. hircus</i>			-	-	-	-			
<i>B. tartus</i>			-	-	-	-			

Жамбылская область	Т. Рыскулов	село Жаксылык / с. округ Кокдонен	<i>O. aries</i>	4	1	2	7			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		село Когершин / с. округ Когершин	<i>O. aries</i>	5	-	-	5			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		с. округ Когершин	<i>O. aries</i>	1	-	-	1			
			<i>C. hircus</i>	3	-	-	3			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		село Кулан / с. округ Кулан	<i>O. aries</i>	4	2	-	6			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		село Каракат / с. округ Кулан	<i>O. aries</i>	3	-	3	6			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		с. округ Абай	<i>O. aries</i>	5	1	8	14			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		село Корагаты / с. округ Корагаты	<i>O. aries</i>	-	-	6	6			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		село Аккайнар / с. округ Корагаты	<i>O. aries</i>	-	-	9	9			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
		Всего (%)				31 (48,4%)	5 (7,8%)	28 (43,8%)	64	46,9 (6,1;360,9), p<0.0001
		Байзакский	село Базарбай //о Байтерек	<i>O. aries</i>	-	-	4	4		
				<i>C. hircus</i>	-	-	-	-		
	<i>B. tartus</i>			-	-	-	-			
	село Байтерек //о Байтерек		<i>O. aries</i>	-	-	4	4			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
			<i>B. tartus</i>	-	-	-	-			
	село Сарыкемер / с. округ Сарыкемер		<i>O. aries</i>	1	-	6	7			
			<i>C. hircus</i>	-	-	-	-			
<i>B. tartus</i>			-	-	-	-				
село Улгили / с. округ Улгили	<i>O. aries</i>		-	-	9	9				
	<i>C. hircus</i>		-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>		-	-	-	-				
село Кокузек / с. округ Кокузек	<i>O. aries</i>		-	-	8	8				
	<i>C. hircus</i>		-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>		-	-	-	-				
село Бурыл / с. округ Бурыл	<i>O. aries</i>		-	-	7	7				
	<i>C. hircus</i>		-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>		-	-	-	-				
село Кумжота / с. округ Бурыл	<i>O. aries</i>		-	-	6	6				
	<i>C. hircus</i>		-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>		-	-	-	-				
село Ынтымак / с. округ Ынтымак	<i>O. aries</i>		-	-	6	6				
	<i>C. hircus</i>		-	-	-	-				
	<i>B. tartus</i>		-	-	-	-				
Всего по району (%)				1 (2,0%)	0	50 (98,0%)	51	Реф.		
ВСЕГО:				78 (27,7%)	10 (3,5%)	194 (68,8%)	282			

Интересно, что при анализе общей популяции животных, риск серопозитивности был в 5 раз выше у самцов (59,5%; 22/37; OR=5.2, 95% CI: 2,4-10,7; $p < 0,0001$) по сравнению с самками (22,1%; 50/226) (в расчет не брались образцы, показавшие сомнительный результат). Та же ассоциация сохранялась при расчете данного показателя у баранов (66,7%; 42/204; OR=7.7, 95% CI: 3,2-18,4; $p < 0,000001$) и овец (20,6%; 9/27) (в расчет не брались образцы, показавшие сомнительный результат). У *Capra hircus* самки (50,0%; 8/16) и самцы (66,7%; 4/6) инфицировались *C. burnetii* примерно в равной степени. Полученные данные противоречили литературным, согласно которым самки животных более подвержены риску инфицирования *C. burnetii*, чем самцы коз [17]. В связи с этим нами был проведен дальнейший мультифакторный анализ, в ходе чего было выяснено, что 92.3% (36/39) всех самцов в исследовании происходили из Байдибекского района, где была выявлена самая высокая превалентность среди всех 6 исследованных районов. При этом анализ риска серопозитивности в Байдибекском районе был в 11 раз выше у самок (85,7%; 6/7; OR=11.0, 95% CI: 1,2-102,3; $p = 0,003$), чем у самцов (35,3%; 12/34). Такой более высокий риск инфицирования *C. burnetii* у самок связывают с тропизмом патогена к плаценте и лимфатическим узлам молочных желез [17].

Вероятность серопозитивной реакции достоверно не увеличивалась с возрастом: антитела выявлялись у 31,7% (58/183) молодых животных в возрасте ≤ 3 лет по сравнению с 20,2% (20/99) взрослых животных (в возрасте > 3 лет) (OR=1.7; 95% CI: 0,9-2,9; $p = 0,09$). Интересно отметить, что из 78 сероположительных животных, 48 (61,5%) имели очень высокие титры антител (ОПкрит $\geq 80\%$), что могло свидетельствовать о протекании острой инфекции.

Южный регион Казахстана, а частности Туркестанская и Алматинская области, и в несколько меньшей мере, Жамбылская область, является лидерами животноводческой отрасли в Казахстане. Так, по данным Министерства сельского хозяйства РК в Туркестанской области за последние 20 лет численность скота увеличилась в 3 раза и превысила цифру в 6 млн. Такое интенсивное развитие животноводства, в частности разведение племенного скота, зачастую требующее завоза животных из близлежащих стран или Европы, требует усиления эпидемиологического надзора за зоонозными инфекциями, в частно-

сти, за коксиеллезом, что, в будущем может предотвратить экономические потери в сельском хозяйстве путем проведения своевременной вакцинации животных в эндемичных районах. В Европе коксиеллез отнесен к инфекциям, которые требуют специального надзора и правил для уведомления и отчетности. Однако в Казахстане какой-либо эпидемиологический надзор или регистрация коксиеллеза у сельскохозяйственных животных отсутствуют, в то же время сводные данные о распространенности инфекции необходимы для количественной оценки воздействия патогена на животных в регионе и представляют собой первый шаг для принятия необходимых решений правительственными органами.

Проведенный нами серомониторинг показал, что общая серопревалентность к *C. burnetii* у сельскохозяйственных животных в Туркестанской и Жамбылской областях составила 32.2% и 23.0%, что свидетельствует о том, что южный регион Казахстана, особенно Туркестанская область, является высокоэндемичной по коксиеллезу территорией. Исследование, проведенное в южном регионе Казахстана в 1984 г. Цой Дон-Чен и коллегами, показало, что серопревалентность к *C. burnetii* у сельскохозяйственных животных достигала в среднем 13,8% и 14,1% в Туркестанской и Жамбылской областях Казахстана, соответственно [18]. Сравнение этих данных с результатами нашего исследования может указывать на увеличение циркуляции *C. burnetii* в регионе. Однако следует принять во внимание, что в данных работах использовались различные методы. Так, в исследовании Цой Дон-Чен использовалась методика связывания комплимента с антигеном *C. burnetii*, в то время как в нашем исследовании была использована методика ИФА. Тем не менее, мы также не можем отрицать возможности расширения ареала возбудителя и активизации циркуляции *C. burnetii* среди домашнего скота и, возможно, людей в районе исследования.

Заключение

Проведенный серологический анализ установил, что в Туркестанской и Жамбылской областях Казахстана значительная доля домашнего скота (27,7%) имеет антитела к *C. burnetii*, что свидетельствует о достаточно широкой распространенности коксиеллеза среди сельскохозяйственных животных на обследуемой территории. При этом, наиболее эпизоотически активные

очаги выявлены в Байдибекском, Сайрамском и Казыгуртском районах Туркестанской области и в районе Т.Рыскулов Жамбылской области.

Выявление региональных особенностей эпидемиологии коксиеллеза показало, что риск серопозитивности в два с половиной раз выше у *Capra hircus*, что предполагает, что данный вид животных является более уязвимым для инфицирования *C. burnetii*. Тем не менее, более многочисленное поголовье овец в регионе и наблюдаемая серопревалентность 26,7% среди *Ovis aries* подчеркивают активное участие этого вида в циркуляции патогена в районе исследования.

Серологический анализ образцов сыворотки, полученной от жителей г. Тараз Жамбылской области, показал, что имеется небольшая прослойка населения, имеющая антитела к *C. burnetii* (3,3%), что свидетельствует о закономерной возможности заражения людей *C. burnetii* в районе исследования.

Таким образом, полученные в рамках выполнения исследования данные предполагают

активную циркуляцию возбудителя лихорадки Ку на территории Жамбылской и Туркестанской областей южного региона Казахстана, что подтверждается наличием антител к *C. burnetii* у людей и животных в районе исследования, и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего исследования в этом направлении для выделения возбудителя и идентификации его основных резервуаров.

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта АР09259105 «Изучение распространенности и генотипов *Coxiella burnetii* в южном регионе Казахстана» финансируемой Министерством образования и науки Республики Казахстан.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки исследования, или конфликта интересов.

Литература

1. Maurin, M., Raoult D. Q fever. *Clinical Microbiology Reviews* 19, no 4 (1999): 518-53.
2. McQuiston, J.H., et al. National Surveillance and the Epidemiology of Human Q Fever in the United States, 1978–2004. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 75, no 1 (2006): 36-40.
3. Stephen, S., Sangeetha B. P.X. Antony. Seroprevalence of coxiellosis (Q fever) in sheep & goat in Puducherry & neighbouring Tamil Nadu. *Indian Journal of Medical Research* 140, no 6 (2014): 785-7.
4. Mori, M., and Roest H.J. Farming. Q fever and public health: agricultural practices and beyond. *Archives of Public Health* 76, no 1 (2018).
5. Kumsa, B., et al. Occurrence and Genotyping of *Coxiella burnetii* in Ixodid Ticks in Oromia, Ethiopia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 93, no 5 (2015): 1074-1081.
6. Knap, N., et al. The prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks and animals in Slovenia. *BMC Veterinary Research* 15, no 1 (2019).
7. Pouquet, M., et al. *Coxiella burnetii* infection in humans: to what extent do cattle in infected areas free from small ruminants play a role? *Epidemiology and Infection* 148, (2020).
8. Woldehiwet, Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Research in Veterinary Science* 77, no 2 (2004): 93-100.
9. Sting, R., K. Molz., C. Benesch. Q fever outbreak in a goat herd—diagnostic investigations and measures for control. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 126, no 9-10 (2013): 394-400.
10. Berri, M., et al. Ovine manure used as a garden fertiliser as a suspected source of human Q fever. *Veterinary Record* 153, no 9 (2003): 269-270.
11. Abinanti, F.R., et al. Q Fever Studies: Xix. Presence and Epidemiologic Significance of *Coxiella Burnetii* in Sheep Wool. *American Journal of Epidemiology* 61, no 3 (1955): 362-370.
12. Barandika, J.F., et al. Viable *Coxiella burnetii* in hard cheeses made with unpasteurized milk. *International Journal of Food Microbiology* 303, (2019): 42-45.
13. Tigertt, W.D., Benenson A.S., Gochenour W.S. Airborne Q Fever. *Bacteriological Reviews* 25, no 3 (1961): p. 285-293.
14. Sampere, M., et al. Q Fever in Adults: Review of 66 Clinical Cases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22, no 2 (2003): 108-110.
15. Schimmer, B., et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. *Eurosurveillance* 19, no 14 (2009).
16. Chumakov MP., et al. Materialy' po identifikaczii zabolevaniya Ku likhoradkoj [Materials for the identification of Q fever disease]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, no 5 (1954): 40-48. (in Russian)

17. Roest, H.J., et al. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One* 11, no 7 (2012): p. e48949.

18. Don-Chen, Ts. Likhoradka Ku v Yuzhnom Kazakhstane [Q fever in South Kazakhstan]. Ministry of Health of the Kazakh SSR, 1984: (in Russian)

References

- 1 Maurin M., Raoult D. Q fever // *Clin Microbiol Rev.* – 1999. – Vol. 12. №4. – P. 518-53.
- 2 McQuiston, J.H., et al. National Surveillance and the Epidemiology of Human Q Fever in the United States, 1978–2004 // *Am J Trop Med Hyg.* – 2006. – Vol. 75. №1. – P. 36-40.
- 3 Stephen S., Sangeetha B., Antony P.X. Seroprevalence of coxiellosis (Q fever) in sheep & goat in Puducherry & neighbouring Tamil Nadu // *Indian J Med Res.* – 2014. – Vol. 140. №6. – P. 785-7.
- 4 Mori M., Roest H.J. Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond // *Arch Public Health.* – 2018. – Vol. 76. №1.
- 5 Kumsa B., et al. Occurrence and Genotyping of *Coxiella burnetii* in Ixodid Ticks in Oromia, Ethiopia // *Am J Trop Med Hyg.* – 2015. – Vol. 93. №5. – P. 1074-1081.
- 6 Knap N., et al. The prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks and animals in Slovenia // *BMC Vet. Res.* – 2019. Vol. 15. №1.
- 7 Pouquet M., et al. *Coxiella burnetii* infection in humans: to what extent do cattle in infected areas free from small ruminants play a role? // *Epidemiology and Infection.* – 2020. Vol. 148.
- 8 Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis // *Res. Vet. Sci.* – 2004. Vol. 77. №2. – P. 93-100.
- 9 Sting R., Molz K., Benesch C. Q fever outbreak in a goat herd--diagnostic investigations and measures for control // *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* – 2013. Vol. 126. № 9-10. – P. 394-400.
- 10 Berri M., et al. Ovine manure used as a garden fertiliser as a suspected source of human Q fever // *Vet. Rec.* – 2003. Vol. 153. №9. – P. 269-270.
- 11 Abinanti F.R., et al. Q Fever Studies: Xix. Presence and Epidemiologic Significance of *Coxiella Burnetii* in Sheep Wool // *Am. J. Epidemiol.* – 1955. Vol. 61. №3. – P. 362-370.
- 12 Barandika J.F., et al. Viable *Coxiella burnetii* in hard cheeses made with unpasteurized milk // *Int. J. Food Microbiol.* – 2019. Vol. 303. – P. 42-45.
- 13 Tigertt W.D., Benenson A.S., Gochenour W.S. Airborne Q Fever // *Bacteriol. Rev.* – 1961. Vol. 25. №3. – P. 285-293.
- 14 Sampere M., et al. Q Fever in Adults: Review of 66 Clinical Cases // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2003. Vol. 22. №2. – P. 108-110.
- 15 Schimmer B., et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009 // *Eurosurveillance.* – 2009. Vol. 14. №19.
- 16 Чумаков М.П., и др., Материалы по идентификации заболевания Ку лихорадкой // *ЖМЭИ.* – 1954. № 5. – P. 40-48.
- 17 Roest H.J., et al. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii* // *PLoS One.* – 2012. Vol 7. №11. – P. e48949.
- 18 Дон-Чен Ц., Лихорадка Ку в Южном Казахстане / Министерство Здравоохранения Казахской ССР, 1984.