

КЛЕЩЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

*(Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetti, Bartonella henselae)*И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
КАК РЕШЕНИЕ ИЛИ ЧАСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМЕ.Ристанович¹, В.Протич-Джокич¹, С.Атанасьевска-Куйович¹, Н. Джорджевски¹, Б.Милованович²,
Э. Ф. Аглетдинов³¹Военно-Медицинская Академия Министерства обороны Республики Сербии, г. Белград, Сербия²Институт сердечно-сосудистых заболеваний «Дединье», г. Белград, Сербия³АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Проанализированы сыворотки крови 99 пациентов (56 женщин и 43 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет) с постковидным синдромом и симптомами кардиомиопатии, синдромом хронической усталости и тяжелых вегетативных нейропатий, направленных из Института «Дединье», Белград. Результаты ИФА-тестирования образцов пациентов на наличие антител к *B.burgdorferi*, *C.burnetti* и *B.henselae* показали, что у 74% больных обнаружены антитела к одной, двум или трём бактериям, преимущественно к *B. burgdorferi* (56), *C. burnetti* (27), *B. henselae* (22). Таким образом, антитела к боррелиям оказались наиболее распространенными среди обследованных, свидетельствуя, что эта бактерия имеет наибольшее значение как фактор или кофактор развития сложных клинических проявлений, зафиксированных в постковидный период. Авторы полагают, что возбудители клещевых инфекций, особенно *B.burgdorferi*, играют важную роль в патогенезе хронических мультисистемных проявлений, некоторые из них классифицируются как постковидный синдром. *C. burnetti* также необычайно важна в этом отношении, особенно потому, что она вызывает лёгочные инфекции и кардиомиопатию и, по-видимому, более широко распространена, чем считалось ранее. Возможно, *B.henselae* не является непосредственной причиной симптомов у обследованных пациентов, но её присутствие нельзя игнорировать, поскольку в условиях пандемии COVID-19 клинические проявления могут различаться и обостряться. Полученные результаты открывают широкое поле для будущих исследований роли внутриклеточных бактерий и их взаимодействия в иммунопатогенезе и клинических проявлениях многих различных сложных клинических синдромов.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, Ку-лихорадка, бартонеллёз, постковидный синдром, хроническая усталость, лабораторная диагностика.

DOI: 10.58953/15621790_2024_15_3-4_39

TICK-BORNE INFECTIONS

*(Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetti, Bartonella henselae)*AND POST-COVID SYNDROME: LABORATORY DIAGNOSTICS
AS A SOLUTION OR PART OF CLINICAL PROBLEMSE. Ristanovic¹, V. Protic-Djokic¹, S. Atanasievska-Kujovic¹, N. Djordjevski¹,
B. Milovanovic², E. F. Agletdinov³¹Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Republic of Serbia, Belgrade, Serbia²Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia³"Vector-Best", Novosibirsk, Russia

Summary

Serum samples of 99 patients (56 women and 43 men aged 20 to 70 years) with postcovid syndrome and symptoms of cardiomyopathy, chronic fatigue syndrome and severe autonomic neuropathies sent from the Dedinje Institute, Belgrade were analyzed. The results of enzyme immunoassay testing of patient samples for the presence of antibodies to *B.burgdorferi*, *C.burnetti* and *B.henselae* showed that 74% of patients had antibodies to one, two or three bacteria, mainly to *B. burgdorferi* (56), *C. burnetti* (27), *B. henselae* (22). Thus, antibodies to borrelia turned out to be the

most common among the examined, indicating that this bacterium is of the greatest importance as a factor or cofactor in the development of complex clinical manifestations recorded in the postcovid period. The authors believe that the causative agents of tick-borne infections, especially *B.burgdorferi*, play an important role in the pathogenesis of chronic multisystem manifestations, some of them are classified as post-coronavirus syndrome. *C. burnetti* is also extremely important in this regard, especially because it causes lung infections and cardiomyopathy and appears to be more widespread than previously thought. It is possible that *B.henselae* is not the direct cause of symptoms in the examined patients, but its presence cannot be ignored, since in the conditions of the COVID-19 pandemic, clinical manifestations may vary and worsen. The results obtained open up a wide field for future studies of the role of intracellular bacteria and their interaction in immunopathogenesis and clinical manifestations of many different complex clinical syndromes.

Keywords: Lyme borreliosis, Q fever, bartonellosis, post-COVID syndrome, chronic fatigue, laboratory diagnosticsserological diagnostics.

Введение

Недавняя пандемия COVID-19 представила вызов практикующим врачам и представителям медицинской науки, поставила вопросы о диагностике, профилактике и лечения заболевания и множество других вопросов — откуда появился вирус, имеет ли он естественное или искусственное происхождение, каковы пути его передачи, отличается ли он от других, известных ранее коронавирусов, можно ли было избежать пандемии и что нас всех ждет в будущем?

Постковидный синдром, также известный как “Long-COVID” синдром — последствия инфекции COVID-19, при котором до 20% людей, перенёсших вирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и дольше [1]. Эти симптомы разнообразны (парализующая слабость, дезориентация, головная боль, синдром хронической усталости (СХУ), нарушения сна, ритма работы сердца и дыхания, боли в мышцах и суставах, потеря волос, кожные реакции (сыпь, капиллярные сетки), расстройства желудочно-кишечного тракта, диарея, продолжительное повышение или понижение температуры тела [2]. Причины возникновения синдрома имеют несколько гипотез, которые включают прямое поражение различных органов пациента вирусом, воспаление внутренней оболочки кровеносных сосудов, что вызывает проблемы со свертыванием крови и появлением микротромбов; предположение, что вирус может быть нейротропным, следовательно, повреждает клетки головного мозга и крупных нервов, вызывая широкий спектр неврологических симптомов [3]. Кроме того, чрезмерный ответ иммунной системы может привести к аутоиммунным явлениям и хроническим воспалительным процессам вследствие повышения уровня цитокинов, нарушений микробиома или терапии кортикостероидами. В настоящее время этот синдром до конца не изучен, необходимо разработать стратегии его диагностики и лечения. Исследования, проведенные в предыдущий период, также отметили связь СХУ при хронических инфекциях, вызванных разными патогенами [4].

Важно сказать, что SARS-Cov-2 — не единственный вирус, вызывающий долгосрочные последствия. Многочисленные инфекции, вызванные различными вирусами, включая некоторые коронавирусы, аденовирусы, герпесвирусы, энтеровирусы, парамиксовирусы, ортомиксовирусы, и бактериальные инфекции, вызванные пневмококком, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae*, *Legionella pneumophyla*, *Helicobacter pylori*, *Treponema pallidum* и инфекции, вызванные паразитами такими как *Giardia lamblia*, также связаны с долгосрочными последствиями [5]. Причины затяжного действия могут различаться при воздействии разных патогенов или патогенами одного рода, но остаются понятными лишь частично и могут быть представлены [6]:

- сохранением возбудителя в организме, вызванным продолжающейся репликацией вируса (например, вирус гепатита В) или латентными периодами с периодической реактивацией (например, ВИЧ, ВЭБ);
- дисфункцией иммунной системы, вызванной развитием аутоиммунитета, персистенцией воспалительного состояния из-за повышенного уровня цитокинов, вызывающих воспаление, или нарушением регуляции баланса между микробиомом и индивидуумом («ось кишечник-мозг») или терапией кортикостероидами;
- постоянным повреждением тканей во время острой инфекции, например, повреждение легких, приводящее к длительной дыхательной дисфункции.

Учитывая все вышесказанное, возникает вопрос: открывает ли повреждение иммунной системы, спровоцированное цитокиновым штормом или иммуносупрессией из-за высокого уровня кортикостероидов, путь к другим инфекциям, вызываемым различными возбудителями, включая клещевые и зоонозные инфекции со специфическим сродством к сердечно-сосудистой и нервной системе, такие как *Borrelia burgdorferi*, возбудитель Лайм-боррелиоза (ЛБ), *Coxiella burnetti*, возбудитель лихорадки Ку, *Bartonella henselae*, и многие другие, или эти инфекции были нераспознаны,

не приоритизированы и не подвергались адекватному лечению во время пандемии, поэтому сейчас, будучи комбинированными или, возможно, хроническими, они дают разные проявления [5]. Поскольку клещи и клещевые заболевания очень распространены в Сербии, мы хотели обсудить все аспекты влияния клещевых зоонозных инфекций на появление симптомов хронической усталости и дисфункции вегетативной нервной системы и кардиомиопатии в посткоронавирусном периоде и показать, как адекватная лабораторная диагностика может помочь клиницистам или спровоцировать еще большую путаницу.

Цель исследования. Учитывая, что наличие специфических антител может быть хорошим индикатором контакта с бактериями или наличия активной или хронической инфекции, провести ИФА-тестирование образцов пациентов с постковидным синдромом и симптомами кардиомиопатии, СХУ и тяжелых вегетативных нейропатий на наличие антител к *B.burgdorferi*, *C.burnetti* и *B.henselae*.

Материалы и методы

По рекомендации нейрокардиолога проанализированы сыворотки крови 99 пациентов (56 женщин и 43 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет) с постковидным синдромом и симптомами кардиомиопатии, СХУ и тяжелых вегетативных нейропатий, направленных из Института «Дединье». Всем пациентам ранее проведены сердечно-сосудистые рефлексные тесты и тесты Тилта, результаты оказались положительными.

Выявление антител IgM и IgG к *B.burgdorferi* осуществляли с помощью количественного иммуноферментного (ИФА) теста (EUROIMMUN, Germany и «Вектор-Бест», Россия) и качественного иммуноблота для выявления специфических антигенных фракций (EUROIMMUN, Germany). Выявление специфических антител классов IgM₂ и IgG₂ и IgG₁ к возбудителю Ку-лихорадки *C.burnetti* определяли с помощью количественного ИФА теста (EUROIMMUN, Germany), согласно инструкции производителя. Антитела классов IgM и IgG к *B.henselae* выявляли методом непрямой микроиммунофлуоресценции, также согласно протоколу производителя реагентов.

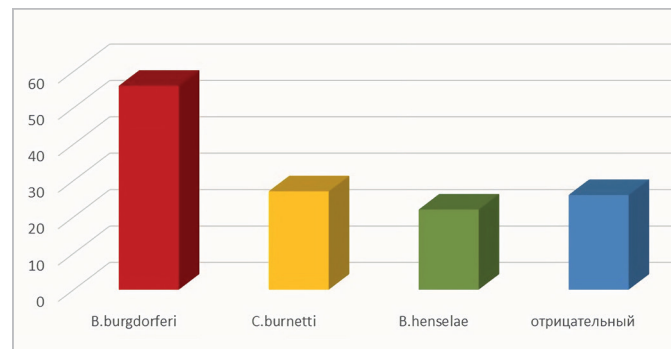
Результаты и обсуждение

Результаты ИФА-тестирования образцов пациентов на наличие антител к *B.burgdorferi*, *C.burnetti* и *B.henselae* представлены на рисунке 1. Специфические антитела не обнаружены в 26 (26%) образцах. В пробах сыворотки крови у 74% больных обнаружены антитела к одной, двум или трем тестируемым

бактериям, преимущественно к *B. burgdorferi* (56), *C. burnetti* (27), *B. henselae* (22). Таким образом, антитела к боррелиям оказались наиболее распространенными среди обследованных, свидетельствуя, что эта бактерия имеет наибольшее значение как фактор или кофактор развития сложных клинических проявлений, зафиксированных в постковидный период, что подтверждается результатами других авторов [3,7].

Рисунок 1.

Антитела к возбудителям клещевых инфекций у обследованных лиц



Лайм-боррелиоз — природно-очаговая инфекция, возбудителями которой являются представители комплекса *B. burgdorferi sensu lato*, а переносчиками — иксодовые клещи. Клинические проявления заболевания различны. В острой фазе в первой стадии наиболее часто встречается мигрирующая эритема кожи, во второй стадии присутствуют кардиальные, неврологические и ревматологические проявления. В хронической фазе возникает атрофический акродерматит, а также энцефаломиелит и хронический артрит [8]. Отметим, что у клещей наблюдается трансстадиальная и трансвариальная передача боррелий, поэтому заразиться можно практически на всех стадиях развития переносчика инфекции, а мелких клещей иногда очень сложно заметить. Кроме того, микробиологические характеристики боррелий, такие как генетическая и антигенная изменчивость, длительный период репликации, способность к секвестрации в иммунопривилегированных тканях и внутриклеточная локализация, являются ключевыми для понимания патогенеза, сложной клинической картины и проблем диагностики Лайм-боррелиоза [9].

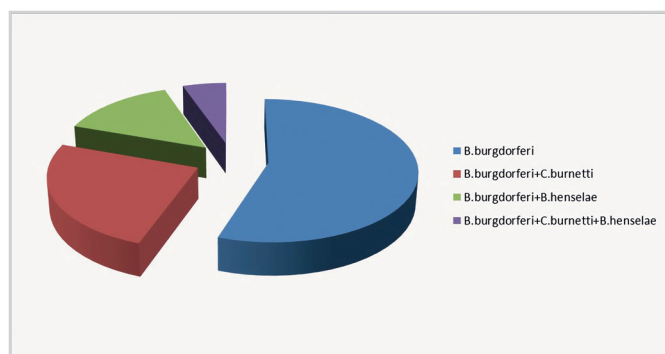
Лабораторная диагностика болезни Лайма включает несколько методических приемов. Методы выделения и культивирования *B.burgdorferi* на питательной среде являются длительным и трудоемким процессом. Молекулярные методы, в частности ПЦР, чрезвычайно быстро и надежно обнаруживают наличие ДНК бактерий в пробах клещей, чув-

ствительность относительно высока при исследовании биоптатов кожи и синовиальной жидкости человека. Иммунодиагностические тесты основаны на обнаружении специфических антител в образцах крови, спинномозговой и синовиальной жидкостей. Алгоритм диагностики включает скрининговый тест для определения антител (иммунофлуоресцентный или иммуноферментный) и подтверждающий вестерн-блот-тест, включающий выявление антител к отдельным антигенным фракциям, разделенным по молекулярной массе, что повышает специфичность исследования. Критерии интерпретации установлены в отношении иммунодоминантных белков [10]. При интерпретации следует учитывать стадию и длительность заболевания, особенности индивидуального иммунного ответа, возможное наличие других заболеваний — от инфекционных, ревматологических, неврологических до аутоиммунных. При нейроборрелиозе необходимо выявлять наличие антител в спинномозговой жидкости и, что более важно, так называемый индекс интратекальной продукции [11].

В исследованных образцах сыворотки крови в 31 пробе были обнаружены только антитела к *B. burgdorferi*, антитела к *Coxiella burnetii* и *B. burgdorferi* выявлен в 14 пробах, боррелии и бартонеллы — в 8, тогда как антитела ко всем трем возбудителям были обнаружены в 3 пробах (Рис. 2).

Рисунок 2.

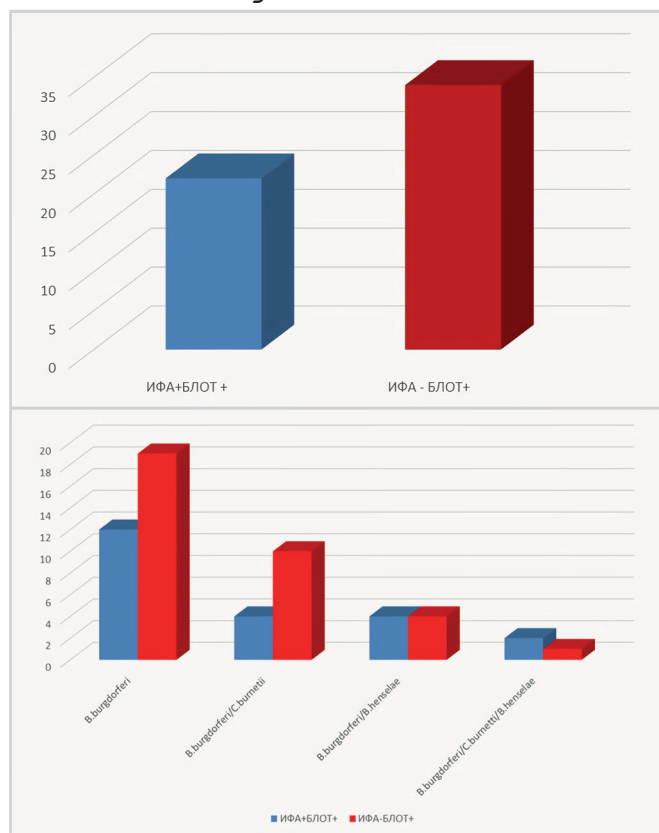
Обнаружение антител к *B. burgdorferi* в исследованных образцах сыворотки крови



Из 56 образцов, в которых результаты определения антител к боррелиям были положительными, в 22 полученные результаты соответствовали рекомендованному алгоритму диагностики, поэтому положительные результаты ИФА-теста были подтверждены методом иммуноблоттинга. Однако в 34 образцах результаты оказались отрицательными в тесте ИФА и положительными в иммуноблоте, что отклоняется от стандартного диагностического протокола (Рис. 3).

Рисунок 3.

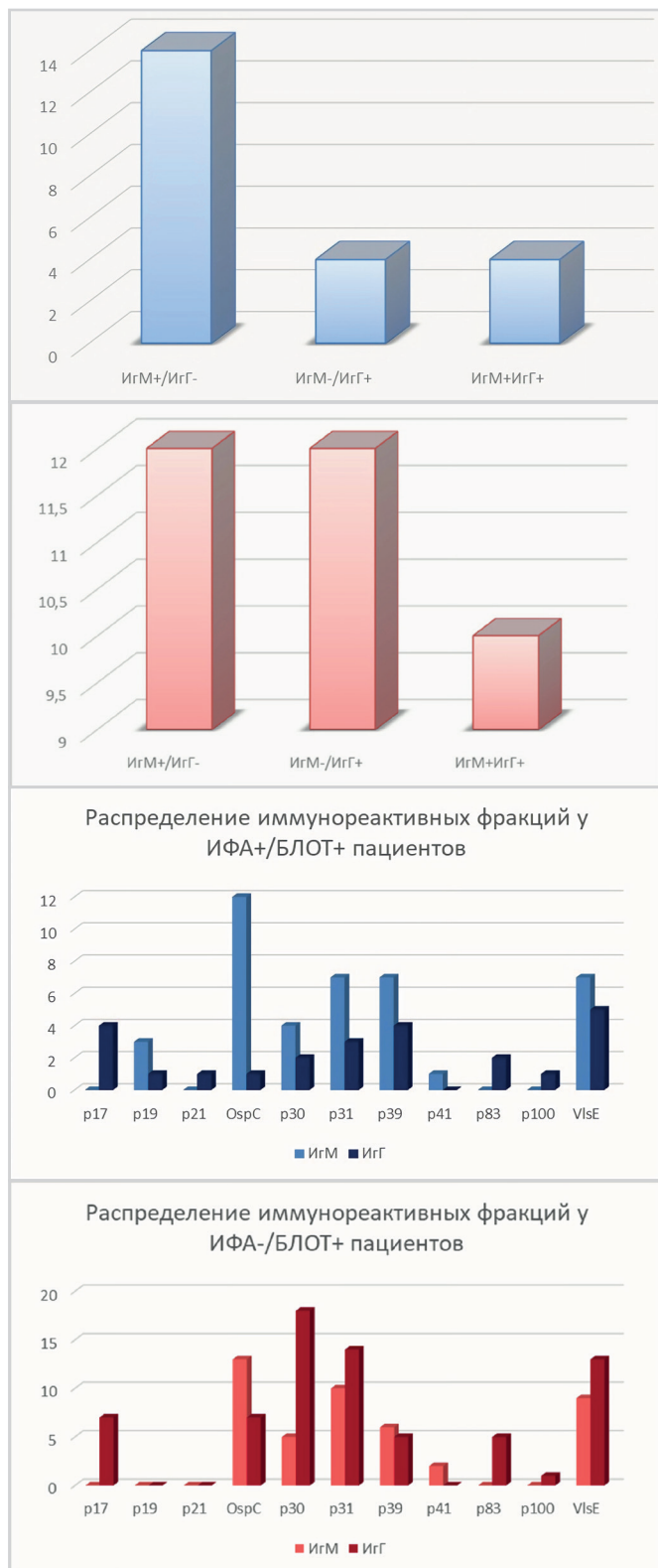
Корреляция результатов скринингового и подтверждающего тестов определения антител к *B. burgdorferi*



Возникает логический вопрос: почему мы вообще провели подтверждающие тесты для ранее отрицательных образцов? Именно из-за серьезности возможных клинических особенностей хронических форм Лайм-боррелиоза и сложных проблем, которые эта бактерия может вызывать в ткани сердца и его ритме, а также в нервной системе [12]. Как можно объяснить полученные результаты и отклонения? Во-первых, иммуноблоттинг не только более специфичен, но и более чувствителен, поэтому позволяет обнаружить меньшее количество антител. Другая возможность состоит в том, что боррелии в тканях нервной системы, сердца или каком-либо другого органа в хронической форме принимают другую форму и поэтому не могут вызвать ни того качества, ни того количества специфического иммунного ответа, который можно обнаружить с помощью ИФА-теста. Особенно это заметно при инфицировании самой боррелией или коинфекции кокциеллой, что интересно с учетом того, что органом-мишенью обеих бактерий является сердце [13,14]. Может быть, это тоже вызвано аутоиммунными явлениями или есть какое-то другое объяснение в контексте постковидных и клинических проявлений у этих больных? В любом случае возникает много вопросов в области диагностики и иммунопатогенеза.

Рисунок 4.

Обнаружение различных классов антител к *B. burgdorferi* и иммунореактивных фракций



Если рассмотреть распределение классов специфических антител к боррелиям (Рис. 4), то можно увидеть, что это отклонение от обычного протокола наиболее заметно в области IgG-антител и позволяет более надежно выявлять специфические IgG-антитела.

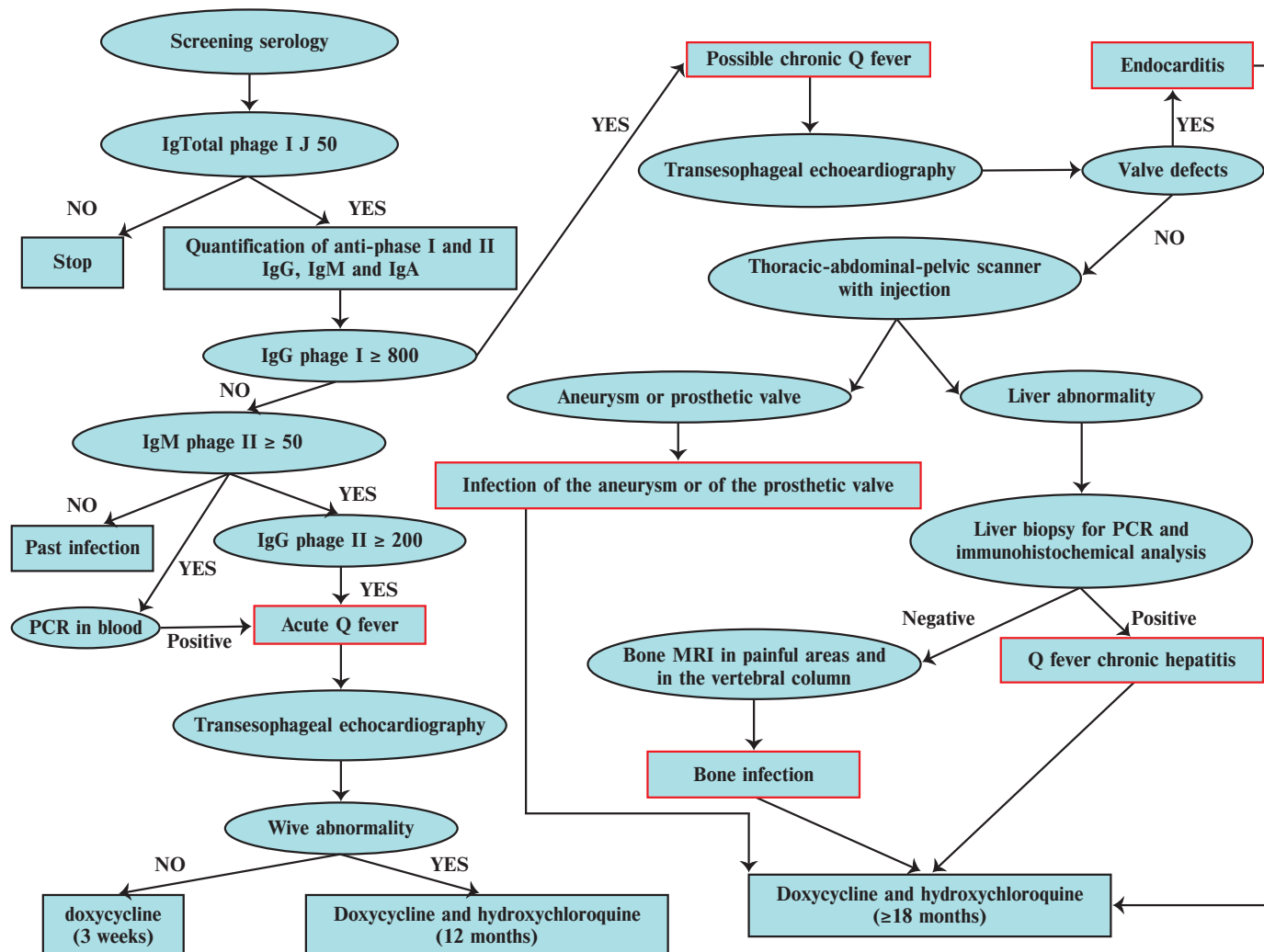
Это важно, поскольку IgM антитела обладают перекрёстной реактивностью. Результаты иммуноблоттинга показали, что наиболее IgM иммунореактивными антигенными фракциями в обеих группах были Osp C, p31, VlsE p39, p30, тогда как фракции p30, p31, VlsE, Osp C и p17 показали наибольшую IgG иммунореактивность. Хромосомный ген *B.burgdorferi* кодирует антиген массой 30 кДа который имеет значительную гомологию с периплазматическими субстратсвязывающими белками грамотрицательных бактерий [15]. По нашим данным, этот антиген чаще выявляют методом иммуноблоттинга у пациентов с отрицательным результатом ИФА-теста.

Ку-лихорадка — глобально распространенный зооноз с большим количеством резервуаров, вызываемый *S.burnetii*, облигатной грамотрицательной высокоинфекционной внутриклеточной бактерией, которая может оставаться жизнеспособной и вирулентной в течение нескольких месяцев в окружающей среде, у разных хозяев (в том числе клещей), в продуктах животного происхождения, в каплях аэрозоля. Бактерия рассматривается как потенциальное биологическое оружие и как серьезная профессиональная опасность [16]. Заражение человека обычно проявляется в острой форме в виде гриппоподобного заболевания или острой пневмонии, но в редких случаях оно переходит в хроническую форму с возможным фатальным эндокардитом, особенно у пациентов с ранее существовавшим заболеванием клапанов сердца. Эти долгосрочные симптомы включают проблемы, которые возникают волнами или на постоянной основе связанные с дисфункцией вегетативной нервной системы, включая СХУ, аритмии и гипертонию. Заболевание часто протекает субклинически и бессимптомно [17].

Что касается лабораторной диагностики лихорадки Ку, *S.burnetii* не растёт при использовании стандартных рутинных методов культивирования, поэтому определение специфических антител остается наиболее распространенным методом. Также доступно обнаружение ДНК *S.burnetii* с помощью количественной ПЦР в различных образцах (крови, сердечных клапанах или других образцах биопсии тканей), что значимо до сероконверсии у пациентов с первичной инфекцией [18]. Наконец, патологический анализ образцов инфицированной ткани после иммуногистохимического окрашивания является интересным инструментом диагностики. При наличии симптомов инфекции определение антител является методом диагностики первой линии. Иммунный ответ индуцирует выработку антител против фазы 2 и фазы 1 антигена. Фазовое изменение связано с изменчивостью молекулы липополисахарида. Антитела фазы 2 преобладают во время первичной инфекции и обнаруживаются через 7–15 дней после появления клинических симптомов, затем их уровень снижается в течение

Рисунок 5.

Алгоритм лабораторной диагностики *C. burnetii* [19]



ние 3–6 месяцев, а антитела к антигену фазы 1 связаны с персистирующей инфекцией (Рис. 5).

Возбудитель Ку-лихорадки также считается потенциальным биологическим оружием из-за своих свойств, в этом контексте он может произвести следующие эффекты: при использовании против войск потери живой силы могут варьироваться от 23 до 77%, при использовании среди гражданского населения степень заразности может соперничать со степенью инфекционности сибирской язвы, и может вызвать обширную острую и хроническую заболеваемость [16].

Наше исследование для выявления специфических антител к возбудителям Ку-лихорадки показало, что антитела к бактериям *Coxiella* и *Borrelia* присутствовали в 14 пробах, тогда как в 6 пробах присутствовали только антитела к *C. burnetii*. В 4 пробах обнаружены антитела к *Coxiellae* и *Bartonellae*, а в 3 пробах — ко всем трем бактериям. Полученные результаты, а также распределение конкретных классов антител у пациентов, имеющих антитела к *C. burnetii*, представлены на рисунке 6.

Рисунок 6.

Обнаружение антител к *C. burnetii* в исследованных образцах сыворотки крови



Распределение специфических антител показало наличие IgG₁ антител всего у 4 больных, а именно у людей, инфицированных только *C.burnetti*, что и явилось причиной выявленных кардиомиопатий. В остальных случаях это либо острая фаза заболевания, либо синергический эффект, прежде всего с боррелиями. Роль микроорганизмов в индукции кардиомиопатии лучше всего установлена для *B. burgdorferi*, но наши данные также показывают важную роль *C. burnetti* в этом процессе. В связи с последствиями COVID-19 следует серьезно рассматривать эту бактерию с соответствующими профилактическими, лабораторными и терапевтическими мерами [7]. Тем более, что эти результаты показывают также, что возбудитель Ку-лихорадки присутствует в окружающей среде и воздухе в гораздо большей степени, чем считалось ранее. Лихорадка Ку — не забытая болезнь [20], поэтому эпидемиологический надзор, а также разработка стратегий профилактики должны быть постоянными.

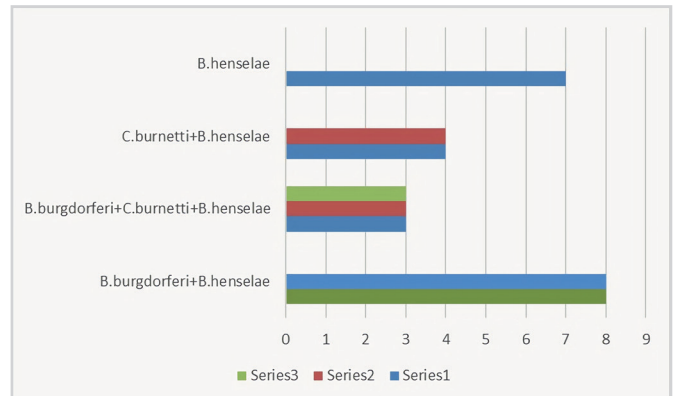
Bartonella henselae является возбудителем болезни кошачьих царапин, вызывая бацилярный ангиоматоз, а также множество различных симптомов, включая поражения кожи, потерю веса, неврологические симптомы, сердечные аритмии, эндокардит, поражение мышц и суставов, утомляемость, нарушения сна, беспокойство и т.д. [21]. Кошки являются естественным резервуаром и переносчиком инфекции. Собаки гораздо реже являются источником заражения. Доказана и роль клеща *Ixodes ricinus* в передачи инфекции [22]. *Bartonella* spp. представляют собой грамотрицательные внутриклеточные бактерии, которые более распространены, чем считалось ранее, и часто вызывают хронические «скрытые» инфекции [23].

Метод ПЦР может быть полезен для выявления *B. henselae* в образцах из поражения первичного очага, крови и биопсии лимфатических узлов, но обнаружение специфических антител с помощью ИФА или иммунофлуоресцентного теста является методом выбора в рутинной диагностике [24,25].

В проанализированных образцах крови обнаружены IgG антитела к *B.henselae*, причем у 7 больных только к бартонеллам, у 8 — к боррелиям и бартонеллам, у 4 — к коксиеллам и бартонеллам, при этом в трех образцах присутствовали антитела ко всем трем бактериям (Рис. 7). Были обнаружены только IgG антитела, и, хотя, по-видимому, бартонелла не является причиной симптомов у наших пациентов, их наличие не следует игнорировать в контексте взаимодействия с другими упомянутыми микроорганизмами и сложности вызываемых ими клинических проявлений, в том числе нейрокардиологических.

Рисунок 7.

Обнаружение антител к *B.henselae* в исследованных образцах сыворотки крови



Заключение

Возбудители клещевых инфекций, особенно *B.burgdorferi*, играют важную роль в патогенезе хронических мультисистемных проявлений, некоторые из них классифицируются как посткоронавирусный синдром. *C. burnetti* также необычайно важна в этом отношении, особенно потому, что она вызывает лёгочные инфекции и кардиомиопатию и, по-видимому, более широко распространена, чем считалось ранее. В контексте COVID-19 эта бактерия считалась особым фактором риска. Болезнь кошачьих царапин, обычно проявляется лимфаденопатией, но в условиях пандемии COVID-19 клинические проявления могут различаться и обостряться. Считается, что *B.henselae* не является непосредственной причиной симптомов у обследованных пациентов, но её нельзя игнорировать. Эти результаты открывают широкое поле для будущих исследований роли внутриклеточных бактерий и их взаимодействия в иммунопатогенезе и клинических проявлениях многих различных сложных клинических синдромов, необходимость дальнейшей мультидисциплинарной работы в этой области, а также пересмотра диагностических лабораторных протоколов. Исследования, безусловно, следует продолжать на большем количестве образцов в сочетании с другими лабораторными, биохимическими и иммунологическими показателями и в течение более длительного периода времени. Необходимо наладить постоянный мониторинг клещевых инфекций и работать над постоянным улучшением их диагностики и профилактики.

Список литературы

1. Thor D., Suarez S. Corona With Lyme: A Long COVID Case Study // *Cureus*. 2023 Mar 24;15(3):e36624. doi: 10.7759/cureus.36624.
2. Boix V., Merino, E. Post-COVID syndrome. The never ending challenge // *Med Clin (Engl Ed)*. - 2022. - Vol.158. - P.178-180.

3. Tarello W. *Chronic Fatigue: The Forgotten Epidemic revived by LONG COVID / Gatekeeper Press:2024. - 356 p.*
4. Patterson B., Guevara-Coto J., Mora J. et al. Long COVID diagnostic with differentiation from chronic lyme disease using machine learning and cytokine hubs // *Sci Rep.* 2024 Aug 26;14(1):19743. DOI: 10.1038/s41598-024-70929-y.
5. Nicolson G., Haier J. Role of chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative, neurobehavioral, psychiatric, autoimmune and fatiguing illnesses: Part 1 // *British Journal of Medical Practitioners.* - 2009. - Vol.2. - P.20-28.
6. Long-Term Health Effects of COVID-19: Disability and Function Following SARS-CoV-2 Infection / National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Ed. Spicer C. M., Chu B. X., Volberding, P. A. National Academies Press (US): 2024.
7. Park H., Bae P., Jeong H. et al. 2021. Serological evidence of Coxiella burnetii and SARS-CoV-2 co-infection: A case report // *Annals of Laboratory Medicine.* - 2021. - Vol.41. - P. 510-513.
8. Baarsma M., Hovius J. Persistent symptoms after lyme disease: clinical characteristics, predictors, and classification // *The Journal of Infectious Diseases.* - 2024. - Vol.230 (Supplement_1). - S62-S69.
9. Berghof W. Chronic Lyme disease and co-infections: differential diagnosis // *Open Neurol J.* - 2012. - Vol. 6. - P.158-178.
10. Kenyon S., Chan S. A focused review on Lyme disease diagnostic testing: An update on serology algorithms, current ordering practices, and practical considerations for laboratory implementation of a new testing algorithm // *Clinical Biochemistry.* - 2023. - Vol.117. - P. 4-9.
11. Cairns V. Post-Lyme disease symptoms // *Am J Med.* 2010 Aug;123(8):e21; author reply e23. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.01.029.
12. Adler B., Chung T., Rowe P. & Aucott J. Dysautonomia following Lyme disease: a key component of post-treatment Lyme disease syndrome? // *Front Neurol.* 2024 Feb 8;15:1344862. DOI: 10.3389/fneur.2024.1344862
13. Dionne A., Allan C. Lyme disease, COVID-19, and myocarditis // *Nadas' Pediatric Cardiology.* WB Saunders Ltd. - 2025. - P. 581-591.
14. Jeffery R., Walsh S., Haroon B. Q fever endocarditis: a diagnostic challenge // *Canadian Journal of General Internal Medicine.* - 2018. - Vol.13. - P. 23-25.
15. Smith A., Oertle J., Warren D., Prato D. Chronic Lyme disease complex and its commonly undiagnosed primary and secondary co-infections // *Open Journal of Medical Microbiology.* - 2015. - Vol. 5. - P. 143-158.
16. Miller J., Shaw E., Thompson H. Coxiella burnetii, Q fever, and bioterrorism // *Microorganisms and bioterrorism.* Boston, MA: Springer US:2006. P. 181-208.
17. Ledina D., Bradarić N., Milas I. et al. Chronic fatigue syndrome after Q fever // *Medical science monitor.* - 2007. - Vol.13. - P. CS88-CS92.
18. Ghanem-Zoubi N., Mustafa-Hellou M., Zahran M. et al. The integration of Coxiella burnetii PCR testing in serum into the diagnostic algorithm of suspected acute Q fever in an endemic setting // *Journal of Clinical Microbiology.* - 2024. - Vol.62. - P. e01703-23.
19. Angelakis E., Raoult D. Emergence of Q fever // *Iran J Pub Health.* - 2011. - Vol.40. - P.1-18.
20. Rištanović E., Protić-Đokić V., Kujović S. et al. Risks and consequences of Coxiella burnetii aerosol transmission // *The Ninth WeBIO-PATR Workshop & Conference Particulate Matter: Research and Management.* - 2023, 38.
21. Bransfield R., Mao C., Greenberg R. Microbes and mental illness: past, present, and future // *Healthcare (Basel).* - 2023 Dec 29;12(1):83. DOI: 10.3390/healthcare12010083
22. Wester K., Nwokeabia B., Hassan R. et al. What makes it tick: exploring the mechanisms of post-treatment Lyme disease syndrome // *Cureus.* 2024 Jul 20;16(7):e64987. DOI: 10.7759/cureus.64987.
23. Melenotte C., Drancourt M., Gorvel J. et al. Post-bacterial infection chronic fatigue syndrome is not a latent infection // *Médecine et Maladies Infectieuses.* - 2019. - Vol. 49. - P. 140-149.
24. Eskow E., Rao R., Mordechai E. Concurrent infection of the central nervous system by Borrelia burgdorferi and Bartonella henselae: evidence for a novel tick-borne disease complex // *Archives of neurology.* - 2001. - Vol.58. - P. 1357-1363.
25. Gutiérrez R., Vayssier-Taussat M., Buffet J., Harrus S. Guidelines for the isolation, molecular detection, and characterization of Bartonella species // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* - 2017. - Vol.17. - P. 42-50.