ОБЗОРИ
REVIEWS

РИКЕТСИОЗИТЕ В ЕРАТА НА ГЛОБАЛИЗАЦИЯ
I. КЪРЛЕЖОПРЕНОСИМИ РИКЕТСИИ И РИКЕТСИОЗИ В ЕВРОПА И АФРИКА

И. Балтаджиев[1] и А. Кеворкиян[2]

[1]Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина,
Медицински факултет, Медицински университет – София
[2]Катедра по епидемиология и медицина на бедствените ситуации,
Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

RICKETTSIAL DISEASES IN THE GLOBALIZING WORLD
I. TICK-BORN RICKETTSIAE AND RICKETTSIAL DISEASES IN EUROPE AND AFRICA

I. Baltadzhiev[1] and A. Kevorkyan[2]

[1]Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical Faculty, Medical University – Sofia
[2]Department of Epidemiology and Disaster Events Medicine, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Резюме:

Рикетсиозите са широко разпространени, но неравномерно разпределени в света. Тези сериозни и нерядко инвалидизиращи заболявания съставляват значителна, но често неразпознавана част от острите фебрилни състояния. Наличните средства за лечение могат да атенюират болестта и да редуцират смъртността, но се изисква познаване на причинителите, на клиничната картина и надеждни диагностични методи. Целта на авторите е литературен обзор за разпространението на рикетсиите и рикетсиозите от групата на кърлежовите петнисти трески (КПТ) в съвременния глобализиращ се свят. Тази информация е необходима с оглед широко развития туризъм с бърз и лесен достъп до най-отдалечени кътчета на земята. Направен е преглед на достъпната литература през последните 10-15 години за новооткрити рикетсии и нововъзникнали рикетсиози, за възвърнали се познати, но дълготрайно отсъствали рикетсийни заболявания в някои страни и региони, за внесени рикетсии и възникнали рикетсиози в неендемични области с непозната дотогава рикетсийна патология. Представени са причинителите, разпространението и клиничните особености на КПТ рикетсиозите в съвременния глобализиран свят, и по-специално в Европа, Северна и Субсахарска Африка. Обърнато е внимание на възвърналата се средиземноморска петниста треска (СПТ) в България през последните 20 години, базиращо се на собствения опит на авторите.

Ключови думи: рикетсии, кърлежови петнисти трески рикетсиози, глобализация, превенция, контрол

Адрес за кореспонденция: *Д-р Иван Балтаджиев, дм, Катедра по инфекциозни болести, Медицински университет, бул. "Васил Априлов" № 15А, 4002 Пловдив, тел. 032 602 851, e-mail: ivan_balt@yahoo.com*

Summary:

Rickettsiae are widespread but unevenly distributed across the world. Serious and sometimes debilitating rickettsial diseases account for a significant, but commonly undetected part of the acute febrile illnesses. The available, effective treatment contributes to disease attenuation and reduces mortality however this requires adequate knowledge of the clinical features and reliable diagnostic methods. The aim of the authors was to present a literature review of the current

state of the group of tick-born spotted fevers (SFG) rickettsiae and rickettsial infections in the globalizing world. This information is needed for wide tourism developments with easy access to the most remote areas of the earth. A review of the available literature over the last 10-15 years was performed, focused on: newly discovered rickettsiae and emerging rickettsial diseases, as well as on re-emerging known, but long-term absent rickettsial infections in individual countries and regions. Previously unidentified imported rickettsial diseases in non-endemic areas were also included in the survey. The spread of rickettsiae and rickettsial infections in today's globalizing world and especially in Europe, North Africa and Sub-Saharan Africa was presented. Attention was paid on the re-emergence of Mediterranean spotted fever (MSF) in Bulgaria in the past 20 years, based on the authors' own experience.

Key words: Rickettsiae, SFG-rickettsial diseases, globalizing world, surveillance, control

Address for correspondence: *Ivan Baltadzhiev, M.D., Department of Infectious Diseases, Medical University, 15A Vasil Aprilov Blvd., Bg – 4002 Plovdiv, tel. +359 32 602 851, e-mail: ivan_balt@yahoo.com*

ВЪВЕДЕНИЕ

Рикетсиите са едни от твърде специалните човешки патогени, които се прицелват изключително в микроваскуларния ендотел. Това са Грам-отрицателни, принадлежащи към клас α-proteobacteria облигатни интрацелуларни микроорганизми, чийто жизнен цикъл включва гръбначни и безгръбначни гостоприемници. В резултат на еволюционни редуктивни процеси, довели до загубата на много гени, кодиращи необходимите за редица биосинтетични процеси протеини, рикетсиите не притежават способност да преживяват при екстрацелуларни условия и вероятно в продължение на хилядолетия са се развивали в клетъчната цитоплазма на гостоприемника [40].

По морфология рикетсиите представляват дребни кокобацили с ширина 0,3-0,5 μm и дължина 0,7-2 μm. Проявяват актин-базирана подвижност. Не са стабилни при външни условия. Могат да се култивират на разнообразни клетъчни системи и на кокоши ембриони. В културите проявяват цитопатичен ефект – плакообразуване с характеристика, различна при вирулентните и авирулентните видове [27].

Доскоро серологичният отговор е бил главният критерий за класификацията на рикетсиите, подреждайки членовете на рода *Rickettsia* (семейство *Rickettsiaceae*; order *Rickettsiales*) само в две големи, антигенно различаващи се групи – кърлежови петнисти трески – КПТ (Spotted fever group – SFG) и тифусна група – ТГ (Typhus group – TG). Рикетсиите от SFG се различават от TG рикетсиите по: а) способността да стимулират актин-полимеризация в клетките на гостоприемника за насочено придвижване от клетка в клетка; б) LPS – липополизахарид, съдържащ специфични за всяка група антигени; в) наличие на рикетсиен външномембранен протеин OmpA [27].

Съвременната класификация на рикетсиите, базирана на данни от цялостния геномен анализ ги разделя на 4 групи [59]:

- **Прародителска група** (*R. bellii* и *R. canadensis*, с неизвестна патогенност);
- **Тифусна група** (*R. typhi* и *R. prowazekii*);
- **Група на петнистите трески /**SFG/ (*R. rickettsii, R. parkeri, R. conorii* и др.);
- **Преходна група** (*R. acari, R. australis, R. felis*), споделяща непосредствено родство с членовете на SFG.

Целта на настоящия труд е да се направи обзор на съвременното състояние на кърлежопреносимите рикетсии и предизвиканите от тях заболявания – кърлежовите петнисти трески (КПТ), в глобализирания свят. Тази информация е необходима с оглед широко развития туризъм с бърз и лесен достъп до най-отдалечени кътчета на земята.

Рикетсиозите са сред най-старите познати вектор-преносими заболявания. В последните години обхватът и значението на кърлежоасоциираните рикетсийни патогени нарасна драматично, превръщайки този комплекс заболявания в идеална парадигма за разгадаване на нововъзникнали и повторно проявяващи се инфекции [44].

В тази част I на литературния обзор се описват SFG рикетсиите и причинените от тях рикетсиози в Европа и Африка. Авторите споделят собствен опит от възникването на Средиземноморската петниста треска – „марсилска треска" у нас. Схематично причинители, вектори, поважни клинични и епидемиологични характеристики на заболяванията и географското им разпространение са показани на табл. 1.

Таблица 1. Кърлежопреносими рикетсии и свързани с тях заболявания в Европа и Африка

Рикетсии (щам)	**Кърлежови преносители (вектори)**	**Заболявания**	**По-важни клинични или епидемиологични характеристики**	**Географско разпространение**
Rickettsia conorii subsp. *conorii* (Malish Seven)	*Rhipicephalus sanguineus*	Средиземноморска петниста треска (СПТ)	Tache noire в 53-77%; фебрилитет в 94-100%; миалгия в 78%; адинамия в 64%; макулопапулозен обрив 87-96%	Европа
	Rhipicephalus sanguineus	СПТ	Множествени есхари в 12%; контакт с кучета в 76.5-95.2%; ухапване от кърлеж в 38-50.3% от случаите	Северна Африка
	Rh. sanguineus, *Rh. evertsi*, *Rh. mushamae, Rh. simus*, *Haemaphysalis punctaleachi*, *Haem. leachi*	СПТ	Липса на есхар в 14-40%; липса на обрив в 1-4% от случаите	Субсахарска Африка
R. conorii subsp. *israelensis* (ISTTCDC1)	*Rhipicephalus sanguineus*	Израелска кърлежова треска (Израелски кърлежов тиф)	Кърлежова експозиция – в 32%; Tache noire в 38% от случаите; Тежко протичане с висока смъртност	Европа, Азия
	Rhipicephalus sanguineus	Израелска кърлежова треска	Тежко протичане в Тунис	Северна Африка
Rickettsia conorii subsp. *caspia* (A-167)	*Rhipicephalus pumilio*	Астраханска треска	Tache noire в 23% от случаите	Европа
	Rhipicephalus sanguineus	Астраханска треска	Доказана при пациент, върнал се от Чад	Субсахарска Африка
Rickettsia conorii subsp. *indica* (ITTR)	*Rhipicephalus sanguineus*	Индийски кърлежов тиф	Единствен случай, описан в Сицилия Протича като лека СПТ	Европа, Азия
Rickettsia massiliae (Mtu5) (AZT80)	*Rhipicephalus turanicus*, *Rh. sanguineus*, *Rh. bursa*, *Rh. pusillus*, *Ixodes ricinus*	Петниста треска	Зараженост на кърлежите по дивите животни 2-92%; Протича подобно на СПТ; описани проблеми с визуса	Европа
	Rhipicephalus sanguineus, *Rh. turanicus*	Няма заболели хора; В иксодови кърлежи в Тунис, Алжир и Мароко		Северна Африка
	Rh. evertsi, *Haemaphysalis paraleachi*, *Rh. guilhoni*, *Rh. senegalensis*, *Rh. lunulatus*, *Rh. sulcatus*, *Rh. muhsamae*	Петниста треска	Доказан в 16% в *Rh. senegalensis* от кучета в Гвинея	Субсахарска Африка
Rickettsia sibirica subsp. *Mongolitimonae* (HA-91)	*Hyalomma anatolicum excavatum*, *Rhipicephalus pusillus*	Lymphangitis-associated Rickettsiosis (LAR); Кърлежово ухапване в 41% от случаите	Фебрилитет 100%; главоболие 86%; миалгии 90%; обрив 77%; есхар 92%; лимфаденопатия 71%; лимфангиит в 43%; множествени кожни есхари	Европа
	Hyalomma sp.	LAR	Туристи от Алжир и Египет	Северна Африка
	Hyalomma truncatum	LAR	Наподобява СПТ	Субсахарска Африка
Rickettsia slovaca (13-B) (D-CWPP)	*Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus*	SENLAT (TIBOLA/DEBONEL)	При жени 67-100% и деца до 12 г. – 41-43%: адинамия 70%; главоболие – 53%; болезнена лимфаденопатия в 69-100%; болезнен есхар в 64%, продължителна околна алопеция в 59%, невисока температура в 36-54%, обрив в 5% и оток на лицето	Европа
	Dermacentor marginatus	Няма заболели хора; в *Dermacentor* spp. от Алжир и Мароко		Северна Африка

Продължение на таблица 1

Рикетсии (щам)	**Кърлежови преносители (вектори)**	**Заболявания**	**По-важни клинични или епидемиологични характеристики**	**Географско разпространение**
Rickettsia raoultii (RpA4)	*Dermacentor marginatus*; *Derm. reticulatus*; *Ix. ricinus*	SENLAT (TIBOLA/DEBONEL)	Клинична картина, подобна на тази от *Rickettsia slovaca,* но без алопеция	Европа
	Dermacentor marginatus	В *Dermacentor* spp. Алжир и Мароко	Заболели хора няма	Северна Африка
R. monacensis	*Ixodes ricinus*	Петниста треска	Треска и грипоподобни симптоми	Европа
	Ixodes ricinus		Няма заболели хора. В *Ixodes* spp. от Тунис, Алжир, Мароко	Северна Африка
Rickettsia aeschlimannii	*Hyalomma marginatum margin. Hyal. anatolicum excavatum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rh. turanicus*, *Rh. bursa, Ixodes ricinus*	Петниста треска	Внесен във Франция случай от Мароко. Симптоми, подобни на СПТ	Европа
	Hyalomma detritum detrit. Hyal. marginatum margin., *Hyal. aegyptium*, *Hyal. marg rufipes*, *Hyal. dromedari*, *Hyal. truncatum*	Установен при хора от Тунис и Алжир, и в кърлежи от Тунис, Алжир, Мароко и Египет		Северна Африка
	Amblyomma variegatum, *Rhipicephalus annulatus*, *Rh. evertsi evertsi*, *Rh. appendiculatus*, *Hyalomma marginatum rufipes*, *Hyal. truncatum*	Петниста треска	Клинично протичане, подобно на СПТ	Субсахарска Африка
Rickettsia helvetica (C9P9)	*Ixodes ricinus*	Неназована рикетсиоза	Леко протичане с миалгии и главоболие, рядко – с обрив или есхар	Европа
	Ixodes ricinus	В *Ixodes* spp.от Алжир и Мароко		Северна Африка
Rickettsia africae (ESF-5)	*Amblyomma variegatum*, *A. hebraeum*, *A. compressum*, *A. lepidum*, *Rhipicephalus annulatus*, *Rh. evertsi*, *Rh. decoloratus*, *Rh. sanguineus, Rh. geigyi*, *Hyalomma impeltatum*	Африканска кърлежова треска (ATBF) African tick-bite fever *R. africae* има уникална клонална характеристика, единствена сред SFG рикетсиите	Един до няколко инокулационни есхара. Обрив – 30-80% макуло- или папуловезикулозен. Доброкачествено протичане; редки компликации – миокардит, проблеми с визуса, периферни невропатии; синдром на хроничната умора	Субсахарска Африка

Rickettsia conorii. През 2005 г. на базата на геномно секвентиране е предложено видът *R. conorii* да бъде разделен на следните подвидове: *R. conorii conorii* (Средиземноморска петниста треска), *R. conorii israelensis* (Израелска петниста треска), *R. conorii caspia* (Астраканска петниста треска), *R. conorii indica* (Индийски кърлежов тиф). Подвидовете причиняват заболявания с някои епидемиологични и клинични особености [50].

a) Rickettsia conorii* subsp. *conorii (щам *Malish*) сега се счита за етиологичен агент на средиземноморската петниста треска (СПТ), наричана още марсилска треска (МТ). Вектор и потенциален резервоар на *R. conorii* е кафявият кучешки кърлеж *Rhipicephalus sanguineus.* С биологията на кърлежа е свързана подчертаната сезонност на заболяването – през топлите месеци на годината, като горещините, изглежда, повишават агресивността на *R. sanguineus* да атакува човека [43]. Въпреки че животинските резервоари на рикетсията не са окончателно разкрити, някои от гръбначните и специално кучета, играят значителна роля като посредник между кърлежа и човека. Доказана е *R. conorii* subsp. *conorii* ДНК в кръвта на болни кучета [15]. При кучетата в ендемични за СПТ региони серопреваленсът за *R. conorii* е бил от 15% до 72% [45].

В Европа СПТ е една от най-старите разпознати кърлежопреносими рикетсиози. Ендемична е в страните от Средиземноморския басейн, Южна и Югоизточна Европа. Поради развития туризъм и достъпните транспортни връзки спорадични случаи има в Централна и Северна Европа. Чрез серологични методи *R. conorii* е открита в 14 страни от Европа, към които от 2005 г. са добавени Сърбия, Румъния, Словакия и Малта [42].

В България СПТ, по-често наричана у нас марсилска треска (МТ), е открита и диагностицирана от Ив. Вапцаров (1948), описал малка епидемия в Пловдивски регион [2]. До 1972 г. заболяемостта е спорадична – В. Сербезов е събрал 240 случая до 1972 г., след което заболяването не се регистрира в страната в продължение на повече от 20 години [12]. Марсилската треска се възвърна неочаквано в България в началото на 90-те г. на XX век, взе зашеметяващо бързо прогресивно развитие и тежко протичане и причини заболяване на хиляди хора и смъртта на десетки от тях [1, 6, 11, 13]. Шествието на болестта в ендемичните региони на България продължава и до днес [5]. Д. Митов [7, 8] е проучил и описал 8 ендемични природноогнищни района на МТ в България: Пловдив [5, 11], Пазарджик [10], Сливен, Бургас [4], Стара Загора, Хасково, Ямбол, Варна [3, 9]. Според същия автор нозоареалите с регистрирани заболявания от МТ у нас са общо 217. По ендемични области авторът ги разпределя на: Пловдив – 29, Пазарджик – 59, Сливен – 37, Бургас, Стара Загора – 23, Хасково – 11, Ямбол – 12, Варна – 9.

Пловдивски ендемичен регион. Нашият опит (Н. Попиванова [11] и И. Балтаджиев [5]) е свързан с появата и развитието на МТ в най-стария познат у нас ендемичен регион – Пловдивския. В почти двудесетилетното си присъствие в Пловдивския ендемичен регион, възвърналата се МТ отбеляза две фази в развитието си – I фаза на бърз и стръмен растеж (1993-2003) [11] и II фаза на спад в разпространението (2004-2013) [5]. Ние проведохме сравнително проучване и установихме, че въпреки понижените заболяемост (11.88‰ vs. 9.56‰) и леталитет (3.46% vs. 1.25%) за I и II фаза съотв., през втората фаза възвърналата се МТ запазва класическата си клинична картина и основните си клинико-епидемиологични характеристики от първата фаза, отнасящи се до пътища и начини на заразяване, ендемичност, сезонност, възрастов, полов и социален състав на болните, тежест на клиничните форми и усложненията. Това проучване ни дава основание да опишем най-характерните особености на заболяването въз основа на наблюдавани и лекувани 1254 серологично доказани случая от 1993-2011 г. Инкубационният период на МТ се колебае между 3 (15.63%), 5 (40.74%), 7 (34.15%) и повече от 7 дни (9.48%). Първият обективен белег е есхар на мястото на кърлежовото ухапване, наречен tache noire. Това е неболезнен, червеникав кожен инфилтрат с централно разположена черна коричка. Ние установихме есхар при 77.04% от пациентите: единичен tache noire – при 82.97%, двоен – при 12.52%, и троен – при 4.49%. Помалко от седмица след появата на есхара рязко повишаване на температурата до 38-40° С настъпва при 99.24% от заболелите, придружена от миалгии/артралгии при 74.13%, отпадналост – 68.48%, треска – 67.39%, безапетитие – 57.37%, главоболие – 33.69%, повръщане – 17.66%, коремни болки – 6.73%, болки в гърба – 38.2%, световъртеж – 4.18%. След 3-4 дни се появява макулопапулозен обрив по тялото и крайниците, включително дланите и ходилата. Леките форми на МТ в първата фаза на стръмен растеж в Пловдивския регион бяха 41.16%, средно тежките – 32.79%, тежките – 16.03%, а т.нар. малигнени форми – 6.56%. Леталитетът бе средно 3.46%, като сред най-тежките – малигнени, форми достигна 34,54%. Усложненията включваха респираторния тракт (пневмонити), черния дроб (хепатомегалия, жълтеница), бъбреците (ОБН), сърцето (миокардити), гастроинтестиналната система (кръвоизливи), нервната система (менингити, енцефалити, периферни аксонални невропатии тип Guillain-Barre, визуални и слухови сетивни синдроми) [5, 11]. Заключението е, че МТ е далече от елиминиране – болест, оставаща актуална и опасна за здравето на хората от Пловдив и региона независимо от намаляващите индекси на заболяемост и леталитет.

В Северна Африка *R. conorii* subsp. *conorii* е открита чрез молекулярни методи в кърлежите *R. sanguineus* от Алжир [19], Тунис [52] и Мароко [20]. Клинико-епидемиологичната характеристика на СПТ е подобна на тази в европейските страни, но включва и някои особености, напр. множествени инокулационни есхари при 12% от пациентите; в Алжир 49% от пациентите са били с тежка форма на СПТ и леталитетът (средно 3.6%) е достигнал сред хоспитализираните с неврологична симптоматика до 54.5%. Директен контакт с кучета е отбелязан в 76.5% до 95.2% от случаите, а кърлежово ухапване са установили при 38-50.3% от заболелите [30]. Тези данни са близки до установените от нас в Пловдивския ендемичен регион през първата фаза на стръмно разпространяваща се МТ в страната.

В Субсахарска Африка *Rickettsia conorii* subsp. *conorii* е съобщена в 9 страни. Потенциалните вектори са показани на табл. 1, но тези кърлежи рядко хапят човека и ролята им в разпространението на рикетсията не е надеждно демонстрирана. В Сенегал са описани фебрилни пациенти, някои оздравели спонтанно, но други – с фатален изход. По-леки случаи са описани в Южна Африка, Свазиленд и Кения. Липсата на инокулационен есхар в 14-40% от случаите и липсата на макулопапулозен обрив в 1% до 4% от болните

е затруднявало диагнозата [50]. Тъй като СПТ и африканската кърлежова треска (ATBF) са най-разпространените ендемични рикетсиози в тези региони, нужно е идентификацията на причинителя да става в специализирани лаборатории [44].

б) Rickettsia conorii* subsp. *israelensis е причинителят на израелска петниста треска (Israeli spotted fever – ISF), за първи път съобщена в Израел през 1946 г. [42]. Пренася се от кърлежите *Rhipicephalus sanguineus,* които предават рикетсията трансстадиално. За резервоар на рикетсията се считат кучетата. След дългите и противоречиви дискусии за кучето като резервоар на *R. conorii* напоследък учени от CDC Atlanta са мониторирали за рикетсиемия и за сероконверсия изкуствено и по естествен път заразени кучета и са демонстрирали, че тези животни са способни да придобият *R. cono*rii от инфектирани *R. sanguineus* и да предадат инфекцията на кохорта от неинфектирани кърлежи, по този начин потвърждавайки, че кучетата са действителни резервоари на *R. conorii* [32].

В Европа *R. conorii* subsp. *israelensis* е открита в кърлежи от Сицилия и в различни региони на Португалия. Кърлежова експозиция е установена само в 32% от случаите, а инокулационен есхар – едва в 38%. Въпреки че клиничната картина на ISF е твърде близка до СПТ, счита се, че ISF щамът е по-вирулентен от щама Malish [55]. Съобщени са твърде тежки клинични случаи с подчертани гастроинтестинални смущения. В Португалия сред 69 болни от ISF са починали 29%. Тежки форми на болестта са описани сред деца и туристи, както и сред индивиди с дефицит на G6PD (глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа) [55].

В Северна Африка *R. conorii* subsp. *israelensis* е открита в южен Тунис при болни с тежко протичаща СПТ. При двама е доказана рикетсийна ДНК от кожна биопсия [60].

в) Rickettsia conorii* subsp. *caspia е причинителят на астраханската треска – ендемична за близки до Астрахан региони на Каспийско море, където се пренася от кърлежите *Rhipicephalus pumilio.*

В Европа рикетсията е открита в кърлежите *R. sanguineus* от Косово и в кърлежи от Южна Франция [49]. Клинично астраханската треска прилича на СПТ, но инокулационният есхар се среща рядко – при 23% от пациентите. Обривът е макулопапулозен, но при 20% от заболелите единични макулопапули могат да станат петехии и при оздравяване да преминат в леки пигментации. Тромбоцитопения може да се наблюдава при високотрескаво състояние, придружена от епистаксис и кръвонасядания на местата на инжекциите [34]. В други страни на Европа не са наблюдавани автохтонни случаи от астраханска треска, но поради голямата прилика със СПТ може би ареалът на разпространението ù е по-голям от областите в Русия [44].

В Субсахарска Африка – *Rickettsia conorii* subsp. caspia е изолирана от пациент, върнал се от Чад с температура и макулопапулозен обрив [42], но други случаи за изолация на патогена от хора или кърлежи не са съобщени.

г) Rickettsia conorii* subsp. *indica е етиологичният агент на Индийския кърлежов тиф (Indian tick typhus – ITT), преобладаващ в Индия и Пакистан. Вектори са кърлежите *R. sanguineus.* Неотдавна (2012 г.) бе описан първият случай от ITT в Европа – в Сицилия [58]. Въпреки че случаят е доказан чрез молекулярни методи, досега няма съобщения за откриване на *Rickettsia conorii* subsp. *indica* в кърлежи, събирани от европейски страни [42]. Клинично заболяването се представя като лека СПТ.

***Rickettsia massiliae*.** Рикетсията е изолирана в началото на 90-те години на XX в. първоначално от кърлежите *R. sanguineus* в околностите на Марсилия, но по-късно е доказана и в други иксодови кърлежи (табл. 1) в немалко европейски страни, включващи Франция, Италия, Испания, Гърция, Кипър, Сърбия. Инфектирани с *R. massiliae* кърлежи са събирани от асимптомни хора, както и от немалко животни: коне, врабчета, кучета, котки, таралежи, червени лисици, зайци и кози [53]. Заразеността на кърлежите по дивите животни се измерва от 2% до 92% и някои от тях, мигрирайки, са разнесли инфекцията от естествения резервоар – Иберийския полуостров, към нови региони като напр. Канарските острови [23]. В Италия са описани два случая на инфекция на човек с *R. massiliae*, вторият от които е доказан със серологични методи и клинично е наподобявал СПТ, но с визуални проблеми и хориоретинит [42]. От носещите антитела към SFG рикетсии горски работници в Полша, при 79% тези антитела са били видовоспецифични към *R. massiliae* [46].

В Северна Африка *R. massiliae* е открита в иксодови кърлежи в Тунис, Алжир и Мароко, но заболявания сред хората не са известни.

В Субсахарска Африка *R. massiliae* е открита във висок процент в кърлежи от рода *Rhipicephalus,* паразитиращи върху крави и магарета в Сенегал, сред кърлежи в Гвинея и сред растителност на някои места в Нигерия, което предполага, че тези бактерии са оцелели в дивата природа. Чрез молекулярни методи *R. massiliae – гвинейски генотип,* е доказан в 16% от кърлежите *Rhipicephalus senegalensis,* събирани от кучета в Гвинея [35].

Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae за първи път е изолирана в Пекин от кърлежите *Hyalomma asiaticum.* Открита е в различни кърлежи (табл.1) в Гърция и Кипър, Франция, Португалия и Испания, но кърлежово ухапване е регистрирано само в 41% от случаите [44]. Рикетсията причинява LAR (lymphangitis-associated rickettsiosis). Наблюдавани са трима заболели в една и съща фамилия [22]. В Европа са описани 24 случая на заболяване през пролетта и лятото в 4 страни от Средиземноморския регион, с различни по тежест клинични синдроми и компликации, като ОБН, тифозно състояние, ретинален васкулит, но фатални случаи не са наблюдавани. Някои от типичните симптоми наподобяват СПТ: повишена температура (100%), главоболие (86%), миалгии (90%), обрив (77%) и инокулационен есхар (92%). Други симптоми не са толкова типични за СПТ: уголемени лимфни възли (71%) и/или лимфангиит (43%), както и множествени кожни есхари.

Северна Африка. Съобщени са два случая на заболели туристи, завърнали се във Франция от Алжир и от Египет [24]. Картината е на СПТ, с инокулационен есхар и болезнена аксиларна лимфаденопатия, без обрив при завърналия се от Египет [54].

Rickettsia slovaca* и *Rickettsia raoultii са свързани в синдром, който първоначално се е наричал TIBOLA (tickborne lymphadenopathy) или DEBONEL (*Dermacentor*-borne necrotic erythema and lymphadenopathy), а през 2010 за тази клинична единица, характеризираща се с инокулационен есхар на главата и увеличени шийни лимфни възли, е предложено наименованието SENLAT (scalp eschar and neck lymph adenopathy after a tick bite) [17]. Рикетсиите са открити в кърлежите *Dermacentor marginatus u Dermacentor reticulatus* в повечето европейски страни: Испания, Франция, Словакия, Италия, Германия, Унгария, Испания и Полша. В България кърлежопреносима лимфаденопатия, свързана с *R. slovaca,* е описана през 2003 г. от Р. Комитова и кол. [31]. Серопреваленсът на *R. slovaca* достига 16-65% сред домашния преживящ добитък [41].

Клиничната картина на SENLAT е описана по-често при жени (67-100%) и деца до 12 г. (41-43%) и включва: продължителна отпадналост (70%); главоболие (53%); болезнена лимфаденопатия (69-100%); болезнен есхар (64%) с околна алопеция (59%), запазваща се много месеци; и по-рядко – невисока температура (36-54%), обрив (5%), и оток на лицето [47]. Инфекция с *R. raoultii* е описана във Франция, Словакия и Полша с подобна на инфекцията с *R. slovaca* клинична картина, но без алопеция [57].

В Северна Африка *R. slovaca* и *R. raoultii* са открити в кърлежите *D. marginatus* в Мароко и северен Алжир. Заболявани сред хората не са съобщени.

Rickettsia monacensis е открита в кърлежите *I. ricinus* с разпространение в отделните страни между 1% и 57% : Испания, Португалия, Италия, Турция, Швейцария, Швеция, Люксембург, Германия, Словакия, Албания, Унгария, България, Молдова, Украйна, Сърбия, Русия, Беларус и Полша [29, 33, 42, 51]. Допуска се, че някои гущери могат да бъдат възможен или транзиторен резервоар на рикетсията, тъй като е открита в 41% от паразитиращите върху тях кърлежи *I. Ricinus* [44]. В България рикетсии, обозначени като IRS3 (*Rickettsia monacensis* или близки до нея щамове), са доказани чрез PCR и RLBH (Reverse line blot hybridization) в кърлежи *Ixodes ricinus* от И. Христова и кол. [14, 21, 37]. Доказана като човешки патоген при пациенти от Испания и Италия, *R. monacensis*-инфекцията се характеризира с треска и грипоподобни симптоми, но инокулационен есхар е видян само при единствения пациент от Италия, а генерализиран обрив, включващ длани и стъпала, е наблюдаван само при двамата испански пациенти [44]. Смъртни случаи и компликации не са описани.

В Северна Африка *R. monacensis* е документирана в кърлежите *I.ricinus* в Мароко, в Тунис и в Алжир. Заболели сред хората не са съобщени.

***Rickettsia aeschlimannii*.** Рикетсията е открита в кърлежите *Hyalomma marginatum marginatum* и *Hyalomma marginatum rufipes* в Хърватска, Испания, Южна Франция (Корсика), Португалия, Италия, Русия, Кипър, Германия, Турция, Унгария, Гърция [42]. Допуска се разпространението ù чрез мигриращи птици от Африка [28] (табл. 1). Първият описан случай е във Франция на пациент, завърнал се от Мароко. Симптомите са били подобни на СПТ [48]. Автохтонни случаи на инфекция с *R. aeschlimannii* в Европа не са описани [42].

В Северна и Субсахарска Африка *R. aeschlimannii* е доказана, вкл. с молекулярни методи, в кърлежи от *Hyalomma spp*., колекционирани от Алжир, Мароко, Тунис, Египет и Судан. Два нови случая на заболяване на хора са описани в Алжир [38].

Rickettsia helvetica е открита в кърлежите, паразитиращи по овцете – *I. Ricinus* – главен вектор и природен резервоар на рикетсията. Тя е доказана в тези кърлежи в поне 24 европейски страни [42]. Идентифицирана е и в други иксодови кърлежи, включително в техните ларви и

нимфи [56]. Откриването ù в тъкани на таралежи, гущери, диви птици, мишки, сърни и глигани подсказва ролята на тези животни в географското разпространение на *R. helvetica.* При оскъдения брой съобщени пациенти с тази инфекция, открита чрез серологични методи, заболяването е протекло леко, с оплаквания от миалгии и главоболие, рядко – с обрив или есхар [42]. Документирана е, включително и с молекулярни методи в Австрия, Франция, Италия, Дания, Швейцария и Словакия [42]. В България бе доказано голямо разпространение на *R. helvetica* в кърлежи *Ixodes ricinus* чрез polymerase chain reaction (PCR) and reverse line blot hybridization (RLBH) през 2003 г. от И. Христова и кол. [14, 21]. Някои съобщения обаче за тежки клинични синдроми [39] при тази рикетсиоза се считат недоказани [42].

В Северна Африка *R. helvetica* е открита в *I. ricinus* от Тунис, Алжир и Мароко.

Rickettsia africae е причинителят на африканската кърлежова треска (ATBF). Характерна е за Субсахарска Африка, където се пренася от кърлежите *Amblyomma variegatum* [18] и *A. Hebraeum,* които са вектор и резервоар на рикетсията. Инфектирането на тези кърлежи в ендемичните региони достига 100% [36]. *R. africae* е открита и в други видове кърлежи (табл. 1) от Гвинея, Сенегал, Нигерия, Ботсвана, Либерия и Демократична република Конго. Засега *R. africae* е открита в кърлежи и/или хора от 22 страни на Субсахарска Африка [42], като особено висока серопозитивност (над 50%) е доказана при местното население в селските области. От 2005 г. са съобщени повече от 141 случая на ATBF сред туристи от различни страни, но не и сред местното население. След маларията ATBF е най-честата инфекция сред завръщащите се от Субсахарска Африка туристи [25]. Диагнозата обикновено се основава на данни за пътуване и клинична картина с грипоподобни симптоми и един до няколко инокулационни есхара. Обрив се появява в 30-80% от случаите и е обикновено макуло- или папуловезикулозен. Съобщава се за японска туристка до Южна Африка, заболяла от ATBF, върху чието тяло и крайници са открити повече от 100 кърлежи, идентифицирани като *A. Hebraeum* [26]. ATBF е доброкачествено протичащо заболяване, по-тежко при възрастни хора, но са описани и някои компликации като офталмоплегия, миокардит, периферна невропатия и синдром на хроничната умора.

Наскоро *R. africae* е открита и в Северна Африка, в кърлежи, колекционирани от камили в Алжир и Египет, но случаи на заболявания сред хората не са съобщени.

Заключение

До неотдавна диагностиката на кърлежопреносимите SFG-рикетсиози се основаваше най-вече на серологични методи. Въпреки въвеждането на микроимунофлуоресцентния метод (МИФ), включително и в България [1, 16] и признаването му за референтен метод, самото нарастване на антителния титър към даден рикетсиен антиген не е достатъчно, за да се приеме, че болестта на пациента е причинена точно от визираната рикетсия, поради съществуването на антигенна кръстосана реактивност между SFG рикетсиите. С навлизането на новите методи на клетъчни култури и молекулярни методи за идентификация на рикетсиите от човешки материал, например количествения PCR (qPCR), както и употребата на абсорбиращи тампони за вземане на материал от есхара, за да се тества чрез PCR, стана възможна идентификацията на множество различаващи се помежду си кърлежопреносими SFG рикетсиози. По този начин множество рикетсии, за които се смяташе че са рестриктирани до специфичен кърлеж-вектор или геотрафска област, бяха идентифицирани в различни вектори и гостоприемници, и открити в различни континенти. Съвместните усилия на изследователите са опровергали концепцията за кърлежопреносимите рикетсии – „Един континент, една патогенна рикетсия". Широко развитият туризъм в глобализирания свят изисква актуална информация за видовете рикетсии и рикетсиозите в отделните страни и ареали. Несъмнено бъдещите изследователи ще откриват нови рикетсии и ще разкриват техните характеристики, особено на тези, застрашаващи здравето и живота на хората. Необходими са: осъвременяване на глобалния надзор над рикетсиозите за оценка на тяхното разпространение; подкрепа на новите методи за диагностика и лечение на пациентите; въвеждане на стратегии за по-нататъшна превенция и контрол на рикетсиозите в света, както и финансово обезпечаване на подобни стратегии.

Библиография

1. Александров, Е., Б. Камаринчев, Д. Александрова, А. Митов, Н. Богданов, С. Мартинов, Н. Попиванова и кол. Марсилската треска в България – състояние и проблеми. – Инфектология, 2001, № 4, 16-23.
2. Вапцаров, И. Наблюдения върху една малка епидемия от Fievre boutonneus (Марсилска треска) в Пловдивско. – Здравно дело, 33, 1948, № 1, 43-48.
3. Вълканова, Н., Ц. Паунов, Р. Константинов и др. Тенденции в развитието на епидемичния процес на Марсилската треска във Варненски и Добрички район. – Инфектология, 2001, № 4, 28-30.
4. Бакърджиев, К. и М. Цвяткова. Подем на заболяемостта от Марсилска треска в Бургаски регион за 1994-1996 г. – Инфектология, 1998, № 1, 9-11.

5. Балтаджиев, И. Клинични, епидемиологични и патогенетични аспекти на кърлежопреносимата рикетсиоза – Средиземноморска петниста треска (Марсилска треска). Дисертация, МУ – Пловдив, 2012.
6. Кунчев, А. Рикетсиозни заболявания в България и политика за контрол, осъществявана от Министерството на здравеопазването. – В: Съвременно състояние на рикетсиозите в света и в България. Ред. Е. Александров, Я. Казар, К. Хехеми, Т. Кантарджиев. С., Акад. изд. „Проф. Марин Дринов", 2007, 375-381.
7. Митов, Д. Проучване епидемиологията на Марсилската треска в България. Дисертация, Плевен, 2006, 354.
8. Митов, Д. и Т. Димитрова. Епидемиологична оценка на превенцията и противоепидемичната борба с Марсилската треска в България. – Бълг. мед. журнал, 2, 2008, № 4, 16-19.
9. Ненова, М. Средиземноморската петниста (Марсилската) треска във Варненски регион. – В: Съвременно състояние на рикетсиозите в света и в България. Ред. Е. Александров, Я. Казар, К. Хехеми, Т. Кантарджиев. С., Акад. изд. „Проф. Марин Дринов", 99-113.
10. Пишмишева, М. Средиземноморската петниста (Марсилската) треска в Пазарджишка област. – В: Съвременно състояние на рикетсиозите в света и в България. Ред. Е. Александров, Я. Казар, К. Хехеми, Т. Кантарджиев. С., Акад. изд. „Проф. Марин Дринов", 2007, 114-123.
11. Попиванова, Н. Средиземноморска петниста треска (Марсилска треска). Пловдив, Изд. ИК-ВАП, 2006, 266.
12. Сербезов, В., Д. Шишманов, Е. Александров и В. Новкиришки. Рикетсиозите в България и другите балкански страни. Пловдив, Хр. Г. Данов, 1973, 173-210.
13. Сербезов, В. и Т. Кантарджиев. Предавани с кърлежи инфекции при човека в България. С., Изток-Запад, 2003, 78-92.
14. Христова, И. Проучвания върху етиологичната диагностика и разпространението на предаваните с кърлежи и сродни инфекции в България. Автореф. на дис. труд за дмн, С., 2012.
15. Alexandre, N., A. S. Santos, F. Bacellar et al. Detection of Rickettsia conorii strains in Portuguese dogs (Canis familiaris). – Ticks Tick Borne Dis., 2, 2011, 119-122.
16. Alexandrova, D., A. Kunchev, M. Shindov et al. Rickettsioses – imminent infections to our present. – J. Med. CBR, 8, 2010, 335-339.
17. Angelakis, E., C. Pulcini, J. Waton et al. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after tick bite. – Clin. Infect. Dis., 50, 2010, 549-551.
18. Beati, L., J. Patel, H. Lucas-Williams et al. Phylogeography and demographic history of Amblyomma variegatum (Fabricius) (Acari: Ixodidae), the tropical bont tick. – Vector Borne Zoonotic Dis., 12, 2012, 514-525.
19. Bitam, I., P. Parola, K. Matsumoto et al. First molecular detection of R. conorii, R. aeschlimannii, and R. massiliae in ticks from Algeria. – Ann. N. Y. Acad. Sci., 1078, 2006, 368-372.
20. Boudebouch, N., M. Sarih, C. Socolovschi et al. Molecular survey for spotted fever group rickettsiae in ticks from Morocco. – Clin. Microbiol. Infect., 15, 2009, Suppl. 2, 259-260.
21. Christova, I., J. Van De Pol, S. Yazar et al. Identification of Borrelia burgdorferi sensu lato, Anaplasma and Ehrlichia species, and spotted fever group Rickettsiae in ticks from Southeastern Europe. – Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 22, 2003, № 9, 535-542.
22. Edouard, S., P. Parola, C. Socolovschi et al. Clustered cases of Rickettsia sibirica mongolitimonae infection, France. – Emerg. Infect. Dis., 19, 2013, 337-338.
23. Fernandez de Mera, I. G., Z. Zivkovic, M. Bolanos et al. Rickettsia massiliae in the Canary Islands. – Emerg. Infect. Dis., 15, 2009, 1869-1870.
24. Fournier, P. E., F. Gouriet, P. Brouqui et al. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by Rickettsia sibirica mongolotimonae: seven new cases and review of the literature. – Clin. Infect. Dis., 40, 2005, 1435-1444.
25. Freedman, D. O., L. H. Weld, P. E. Kozarsky et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. – N. Engl. J. Med., 354, 2006, 119-130.
26. Fujisawa, T., T. Kadosaka, H. Fujita et al. Rickettsia africae infection in a Japanese traveller with many tick bites. – Acta Derm. Venereol., 92, 2012, 443-444.
27. Hackstadt, T. The biology of Rickettsiae. – Infect. Agents Dis., 5, 1996, 127-143.
28. Hornok, S., T. Csorgo, J. de la Fuente et al. Synanthropic birds associated with high prevalence of tick-borne rickettsiae and with the first detection of Rickettsia aeschlimannii in Hungary. – Vector Borne Zoonotic Dis., 13, 2013, 77-83.
29. Jado, I., J. A. Oteo, M. Aldamiz et al. Rickettsia monacensis and human disease, Spain. – Emerg. Infect. Dis., 13, 2007, 1405-1407.
30. Kernif, T., C. Socolovschi, I. Bitam et al. Vectorborne rickettsioses in North Africa. – Infect. Dis. Clin. North Am., 26, 2012, 455-478.
31. Komitova, R., A. Lakos, A. Aleksandrov, I. Christova et M. Murdjeva. A case of tick-transmitted lymphadenopathy in Bulgaria associated with Rickettsia slovaca. – Scand J. Infect. Dis., 35, 2003, № 3, 213.
32. Levin, M. L., L. F. Killmaster et G. E. Zemtsova. Domestic Dogs (Canis familiaris) as Reservoir Hosts for Rickettsia conorii. – Vector Borne Zoonotic Dis., 12, 2012, № 1, 28-33.
33. Madeddu, G., F. Mancini, A. Caddeo et al. Rickettsia monacensis as cause of Mediterranean spotted fever-like illness, Italy. – Emerg. Infect. Dis., 18, 2012, 702-704.
34. Maleev, V. V., K. Galimzianov, E. N. Lazareva et al. Hemostatic disorders and their implication in the pathogenesis of Astrakhan rickettsial fever. – Ter. Arkh., 81, 2009, № 11, 32-35.
35. Mediannikov, O., G. Diatta, Y. Zolia et al. Tick-borne rickettsiae in Guinea and Liberia. – Ticks Tick Borne Dis., 3, 2012, 43-48.
36. Mediannikov, O., J. F. Trape, G. Diatta et al. Rickettsia africae, Western Africa. – Emerg. Infect. Dis., 16, 2010, 571-573.
37. Heinz, M. – In: Arthropods as Vectors of Emerging Diseases. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2012, 365.
38. Mokrani, N., P. Parola, S. Tebbal et al. Rickettsia aeschlimannii infection, Algeria. – Emerg. Infect. Dis., 14, 2008, 1814-1815.
39. Nilsson, K. Septicaemia with Rickettsia helvetica in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia. – J. Infect., 58, 2009, 79-82.
40. Ogata, H., S. Audic, P. Renesto-Audiffren et al. Mechanisms of evolution in Rickettsia conorii and R. prowazekii. – Science, 293, 2001, № 5537, 2093-2098.
41. Ortuno, A., I. Pons, M. Quesada et al. Evaluation of the presence of Rickettsia slovaca infection in domestic ruminants in Catalonia, Northeastern Spain. – Vector Borne Zoonotic Dis., 12, 2012, 1019-1022.
42. Parola, P., C. D. Paddock et D. Raoult. Tick-borne rickettsiosesaround the world: emerging diseases challenging old concepts. – Clin. Microbiol. Rev., 18, 2005, 719-756.
43. Parola. P., C. Socolovschi, L. Jeanjean et al. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. – PLoS Negl. Trop. Dis., 2, 2008, № 11, e338.
44. Parola, P., C. D. Paddock, C. Socolovschi et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. – Clin. Microbiol. Rev., 2013, № 4, 657-702.

45. P e n n i s i , M. G., A. Capri, L. Solano-Gallego et al. Prevalence of antibodies against Rickettsia conorii, Babesia canis, Ehrlichia canis, and Anaplasma phagocytophilum antigens in dogs from the Stretto di Messina area (Italy). – Ticks Tick Borne Dis., 3, 2012, 315-318.
46. P o d s i a d l y , E., T. Chmielewski, G. Karbowiak et al. The occurrence of spotted fever rickettsioses and other tick-borne infections in forest workers in Poland. – Vector Borne Zoonotic Dis., 11, 2011, 985-989.
47. P o r t a , F. S., E. A. Nieto, B. F. Creus et al. Tick-borne lymphadenopathy: a new infectious disease in children. – Pediatr. Infect. Dis. J., 27, 2008, 618-622.
48. R a o u l t , D., P. E. Fournier, P. Abboud et F. Caron. First documented human Rickettsia aeschlimannii infection. – Emerg. Infect. Dis., 8, 2002, 748-749.
49. R e n v o i s e , A., P. Delaunay, E. Blanchouin et al. Urban family cluster of spotted fever rickettsiosis linked to Rhipicephalus sanguineus infected with Rickettsia conorii subsp. caspia and Rickettsia massiliae. – Ticks Tick Borne Dis., 3, 2012, 389-392.
50. R o v e r y , C., P. Brouqui et D. Raoult. Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. – Emerg. Infect. Dis., 14, 2008, 1360-1367.
51. R y m a s z e w s k a , A. et M. Piotrowski. Use of DNA sequences for Rickettsia identification in Ixodes ricinus ticks: the first detection of Rickettsia monacensis in Poland. – Microb. Infect., 15, 2013, 140-146.
52. S f a r , N., N. Kaabia, A. Letaief A, et al. First molecular detection of R. conorii subsp. conorii 99 years after the Conor description of Mediterranean spotted fever, in Tunisia. – Clin. Microbiol. Infect., 15, 2009, Suppl. 2, 309-310.
53. S o c o l o v s c h i , C., P. Reynaud, T. Kernif et al. Rickettsiae of spotted fever group, Borrelia valaisiana, and Coxiella burnetii in ticks on passerine birds and mammals from the Camargue in the south of France. – Ticks Tick Borne Dis., 3, 2012, 355-360.
54. S o c o l o v s c h i , C., S. Barbarot, M. Lefebvre et al. Rickettsia sibirica mongolitimonae in traveler from Egypt. – Emerg. Infect. Dis., 16, 2010, 1495-1496.
55. S o u s a , R., A. Franca, N. S. Doria et al. Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients. – J. Infect. Dis., 198, 2008, 576-585.
56. S p i t a l s k a , E., I. Literak, E. Kocianova et V. Taragelova. The importance of Ixodes arboricola in transmission of Rickettsia spp., Anaplasma phagocytophilum, and Borrelia burgdorferi sensu lato in the Czech Republic, Central Europe. – Vector Borne Zoonotic Dis., 11, 2011, 1235-1241.
57. S w i t a j , K., T. Chmielewski, P. Borkowski et al. Spotted fever rickettsiosis caused by Rickettsia raoultii – case report. – Przegl. Epidemiol., 66, 2012, 347-350.
58. T o r i n a , A., I. G. Fernandez de Mera, A. Alongi et al. Rickettsia conorii Indian tick typhus strain and R. slovaca in humans, Sicily. – Emerg. Infect. Dis., 18, 2012, 1008-1010.
59. W a l k e r , D. H. Rickettsiae and Rickettsial Infections: The Current State of Knowledge. – Clin. Infect. Dis., 45, 2007, S39-S44.
60. Z n a z e n , A., B. Hammami, D. Lahiani et al. Israeli spotted fever, Tunisia. – Emerg. Infect. Dis., 17, 2011, 1328-1330.

Постъпил за печат на 20 октомври 2014 г.