

ЕРЛИХИОЗИ И АНАПЛАЗМОЗИ

М. Пишмишева¹, М. Баймакова², И. Цачев³ и И. Христова⁴

¹Инфекционно отделение, МБАЛ – Пазарджик

²Клиника по инфекционни болести, ВМА – София

³Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

⁴Отдел „Микробиология“, НЦЗПБ – София

EHRLICHIOSES AND ANAPLASMOSSES

M. Pishmisheva¹, M. Baymakova², I. Tsachev³ and I. Christova⁴

¹Department of Infectious Diseases, Hospital of Pazardjik

²Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

³Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University – Stara Zagora

⁴Department of Microbiology, National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

Резюме. През последните 30 години науката се занимава активно с представителите на семейство Anaplasmataceae. Anaplasmataceae са агенти със зоонозен характер и засягат както животните, така и хората. Целта на настоящата статия е да бъдат представени някои от характеристиките на *Ehrlichia chaffeensis* и *Anaplasma phagocytophilum*, както и особеностите на заболяванията, до които водят те. Разгледани са етиологията, патогенезата, диагностиката, клиниката и лечението на човешката моноцитна ерлихиоза и човешката гранулоцитна анаплазмоза. Извършен е системен анализ на достъпните литературни източници по отношение на ерлихиозите и анаплазмозите.

Ключови думи: *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, обзор

Summary. Over the past 30 years, researchers have been actively investigated the species of family Anaplasmataceae. Anaplasmataceae are zoonoses agents and affect both animals and humans. The purpose of this article is to present some etiological and epidemiological characteristics of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum*, and also the clinical features of the diseases. Etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestation and treatment in case of Human Monocytotropic Ehrlichiosis and Human Granulocytotropic Anaplasmosis are discussed. Systemic review of the literature is done.

Key words: *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, review

ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

Представителите на сем. *Anaplasmataceae* са познати от 1910 г., когато Sir Arnold Theiler описва *Anaplasma marginale* [18]. Първият идентифициран вид ерлихия (*Ehrlichia canis*) е описан през 1935 г. в Алжир, като причинител на хеморагично заболяване при кучетата [23]. По-късно, по време на Виетнамската война (1955-1975), много

кучета, използвани от американската армия, стават жертва на тази инфекция [24]. През 2006 г. в България проф. Илия Цачев доказва за първи път ерлихиоза при кучета в кучкарник край град Пловдив [34]. Две години по-късно Илия Цачев и сътр. откриват *Anaplasma phagocytophilum* при 8-годишно куче, порода Американски кокер шпаньол [36]. През 2012 г. е открита анаплазмоза и

при коне [17]. Най-нови данни от 2016 г. отбелязват наличие на *Ehrlichia canis* при коне в България (И. Цачев, непубликувани данни). Проучванията за ерлихиози и анаплазмози при животни на територията на България продължават и до днес [3, 9, 10, 12, 15, 16, 19-22, 35, 37, 38].

Първият случай на човешка моноцитна ерлихиоза е описан в САЩ през 1987 г. от Koichi Maeda и сътр. и скоро след това са диагностицирани повече от 400 подобни случая, развили се след ухапване от кърлеж [30]. През 1990 г. е изолиран и причинителят – *Ehrlichia chaffeensis* [33]. През 1994 г. в САЩ е описана нова форма на инфекция с причинител, който проявява тропизъм към гранулоцитите в периферната кръв на гостоприемника [26]. Първият документиран случай на човешка гранулоцитна анаплазмоза (ЧГА) в Европа е докладван през 1997 г. в Словения [24].

В България е направено едно от първите в света сероепидемиологични проучвания върху разпространението на анаплазмозата сред хора, гризачи и кърлежи и то показва, че заболяването е разпространено и у нас [9, 11, 14, 19-22]. При изследване на кърлежи, събрани от

паркове в София, се установява заразеност с анаплазми на 1/3 от имаго-формите [9, 11, 14, 19-22]. Заразеността на кърлежите с *Anaplasma phagocytophilum* в България е по-висока от средната за Европа. През 2001 г. е диагностициран и описан първият клиничен случай на човешка гранулоцитна анаплазмоза в България [10]. Седем години по-късно Ива Христова и съавт. описват още няколко случая на заразяване на хора с *Anaplasma phagocytophilum* [12].

Етиология

Съвременната таксономия на микроорганизмите се основава на молекулярен анализ на гена, кодиращ 16sr РНК [28]. Този ген се счита за еволюционно консервативен, с много ниска степен на дивергенция [27]. Въз основа на него се променят по-стари класификации и към настоящия момент причинителите на тези заболявания се отнасят към сем. *Anaplasmataceae* (табл. 1). Днес това семейство наброява няколко рода и вида, като остават открити немалко въпроси по отношение на етиологията [1, 5-8, 13, 25, 32].

Таблица 1. Характеристики на семейство *Anaplasmataceae*

Причинител (Агент)	Гостоприемник	Основна таргетна клетка	Вектор (трансмисия)
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	хора, елени, кучета, койоти, блатни елени	макрофаги	кърлежи (<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>)
<i>Ehrlichia ewingii</i>	кучета, хора, елени	гранулоцити	кърлежи (<i>A. americanum</i> , <i>D. variabilis</i>)
<i>Ehrlichia muris</i>	хора, мишки <i>Arodemus</i> , полевка	неизвестно	кърлежи (<i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Haemaphysalis flava</i>)
<i>Ehrlichia muris</i> – like agent	хора, белокраки мишки	неизвестно	кърлежи (<i>Ixodes scapularis</i>)
<i>Ehrlichia canis</i>	кучета, хора	макрофаги	кърлежи (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>)
<i>Ehrlichia ruminantium</i>	едър рогат добитък, овце, диви преживни животни	ендотелни клетки	кърлежи (<i>Amblyomma variegatum</i>)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	хора, белокраки мишки, дървесни плъхове, ръждива горска полевка, дървесни мишки, жълтогърла горска мишка, коне, кучета, котки, овце, говеда, белоопашат елен, сърна, червен елен, елен лопатар	гранулоцити	кърлежи (<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>)
<i>Anaplasma platys</i>	кучета	тромбоцити, макрофаги	неизвестен
<i>Anaplasma marginale</i>	говеда, диви преживни животни	еритроцити	кърлежи (<i>Boophilus</i> , <i>Rhipicephalus</i>)
<i>Neoehrlichia mikurensis</i>	диви гризачи, кучета, хора	ендотелни клетки, неутрофили?	кърлежи (<i>Ixodes ovatus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i>)
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	хора	макрофаги	възможно при поглъщане на инфектирана сурова риба
<i>Neorickettsia risticii</i>	коне	макрофаги, ентероцити, mast cells	неизвестен
<i>Neorickettsia helminthoeca</i>	кучета	макрофаги	възможно при поглъщане на инфектирана съомга

1. **Род *Ehrlichia***: в него са включени както моноцитни, така и гранулоцитни ерлихии, като те могат да инфектират моноцити и неутрофили освен на хора и на кучета. Основен патоген за човека в тази група е *Ehrlichia chaffeensis* – причинител на ЧМЕ.

2. **Род *Neorickettsia***: в него е включен причинителят на първата описана при човека ерлихиоза – треската *Rickettsia sennetsu*. Тя причинява мононуклеозоподобно заболяване в Далечния Изток. В този род има и рикетсии, причиняващи заболявания при коне, кучета, котки.

3. **Род *Anaplasma***: въз основа на молекулярен анализ включените в този род *Anaplasma phagocytophila*, *Ehrlichia equi* и причинителят на ЧГА се обединяват в един вид *Anaplasma phagocytophilum*.

Анаплазмите/ерлихиите са малки Грам-отрицателни полиморфни облигатни вътреклетъчни бактерии. Размножават се в цитоплазмата на гостоприемниковата клетка, формирайки колония, наречена морула, съставена от 3-50 и повече бактериални клетки [18]. След приключване на деленето, ерлихиите лизират нападнатия фагоцит и инфектират съседните. Таргетни клетки за ерлихиите са моноцитите, а за анаплазмите – гранулоцитите. Последните проучвания показват, че тези бактерии нямат липополизахариди и механизми за образуване на пептидогликан. При всички представители на това семейство липсват гени за синтез на липид А, следователно не образуват класически ендотоксин, а вместо това са уникални с наличието на холестерол в клетъчната си стена [29]. Не притежават ензими за гликолитични вериги, а глутаминът е предпочитан въглероден източник за продукция на АТФ и енергия [31].

Ерлихиите и анаплазмите се култивират успешно на клетъчни линии HL60 от човешки промиелоцити или на клетъчна линия IDE8 от ембрионални клетки на кърлежи [24]. В клетките на клетъчните линии или в гранулоцити от периферна кръв на заболели при оцветяване по Wright се откриват морули като тъмносини овални включения [27].

МЕХАНИЗЪМ НА ПРЕДАВАНЕ

Ерлихиозите и анаплазмозите са кърлежово преносими трансмисивни инфекции. При всички случаи на описани заболявания е установено кърлежово ухапване или продължителна кърлежова експозиция в ендемичен регион [2, 4]. Заразяването на човек става основно чрез ухапване от кърлеж, като кърлежът предава инфекцията чрез

слюнката (транспитален механизъм). Описани са случаи на заболявания без кърлежово ухапване – вероятно става дума за директна инокулация на заразена кръв през наранена кожа или за попадане на пръски кръв през конюнктивата [30]. Друг механизъм за заразяване е трансплацентарният. Описан е и случай на перинатално предаване на заболяването [33]. Наличието на ерлихии и анаплазми в кръвните клетки поражда опасения за трансмисия чрез кръв и кръвни продукти.

Случаи на ЧГА се регистрират целогодишно, но предимно в топлите месеци – от юни до септември, с пик между май и юли. Това сезонно разпределение отговаря на активността на нимфите имаго (формите на компетентните видове кърлежи) [25]. Независимо от някои данни, че се среща навсякъде, ЧМЕ е култивирана от биологични проби само в САЩ [24].

И при двете заболявания мъжкият пол е засегнат два пъти по-често. Боледуват мъже на средна възраст 40-65 години, но може да боледуват хора във всички възрастови групи (вкл. деца). Рискови са пациентите в напреднала възраст, лица с придружаващи заболявания, имунокомпрометирани пациенти, както и лица на имуносупресивна терапия.

ПАТОГЕНЕЗА

Патогенезата на тези заболявания не е добре изяснена. Prof. Johan S. Bakken и Prof. J. Stephen Dumler предлагат следния модел [18, 24-26]: при ухапване от заразен кърлеж чрез слюнката проникналите бактерии по кръвен и лимфен път се внедряват в макрофагите на черен дроб, далак и лимфни възли. Там се размножават, разрушават засегнатите клетки по неизвестен механизъм и попадат отново в кръвта. Оттам:

Човешка моноцитна ерлихиоза – *Ehrlichia chaffeensis* има афинитет към човешките мононуклеарни фагоцити, като кръвните моноцити, фиксирани тъканни макрофаги в слезката, черния дроб, лимфните възли, костния мозък, сърцето, белите дробове [27]. Засегнатите клетки се откриват при 2-10% от болните и са около 1-2%, а инфектирани тромбоцити се откриват много рядко [30]. Инфектираните клетки активно синтезират interferon gamma (INF- γ) и други активни вещества и чрез мигриране през ендотела и кръвномозъчната бариера способстват за по-нататъшно дисеминирано увреждане на тъканите. Това отличава ЧМЕ от ЧГА [33].

Човешка гранулоцитна анаплазмоза – анаплазмите проявяват тропизъм към грануло-

цитите. Обикновено по-малко от 1% са инфекцираните циркулиращи гранулоцити и това не обяснява настъпващата неутропения. Лимфоцитите и тромбоцитите рядко се атакуват от бактериите и се приема, че панцитопенията има имунна генеза [25]. Откриването на хемофагоцитни клетки в много органи предполага, че активирането на макрофагите вероятно води до лошо регулирана фагоцитна функция. Това се подкрепя и от доминирането на INF- γ при хората и при експериментално инфектирани животни [24]. Допуска се и нарушена регулация на имунния отговор с последващо увреждане тъканите на гостоприемника. При експериментална инфекция на мишки с дефицит на INF- γ се установяват 5-7 пъти повече бактерии, но липсват възпалителни изменения в тъканите [27]. При мишки с дефицит на interleukin-10 (IL-10), потискащ експресията на INF- γ , са установени значителни възпалителни реакции в тъканите при непроменено количество бактерии. Инфектираните с анаплазми неутрофили отделят голямо количество протеолитични ензими и увеличават експресията на $\beta 2$ Integrins, а също и секретират цитокини, които ангажират други възпалителни клетки [30]. Крайният резултат е персистиращо присъствие на инфектирани клетки в кръвта, както и възпалителна реакция при липсваща възможност на тези клетки да изпълняват функциите си. Така възникват опортюнистични инфекции, а при експериментално заразени животни са установени вторични усложнения.

ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ

Патоморфологичните промени не са добре проучени поради малкия брой фатално завършили случаи. Изменения се откриват в черния дроб, далака, лимфните възли, костния мозък. Те са неспецифични и дисеминирани. В над 80% е засегнат черният дроб – откриват се дифузни дистрофични промени и фокални хепатоцелуларни некрози, както и кръгли грануломи [33]. Подобни изменения се откриват и в далака. В белите дробове се развиват интерстициални пневмонии, периваскуларни инфилтрати, кръвоизливи, а проявите на респираторен дистрес се свързват с алвеоларни увреди. В бъбреците се откриват от леки до тежки дистрофични промени на извитите каналчета, достигащи до тубулна некроза. Дифузни изменения се откриват в мозъка и мозъчните обвивки.

Клинично протичане

Въпреки етиологичното си разнообразие анаплазмозата и ерлихиозата имат сходна клинична картина, като проявите варират от леки, самоограничаващи се до тежки, животозастрашаващи състояния (табл. 2).

Инкубационният период варира от 5 до 21 дни, средно 11 дни. Заболяването най-често започва с внезапна треска и повишаване на температурата до 38-39°C. Температурата е съпроводена с миалгии, артралгии, главоболие, отпадналост и неспокойствие [25]. При част от болните има и други неспецифични прояви – гадене и повръщане, болки в корема, диария, кашлица. По-рядко се наблюдават вратна ригидност, качествени промени в съзнанието, други неврологични прояви. Нерядко на преден план са симптоми от един орган или система – кашлица с развитие на пневмония, неврологични прояви, болки в кръста и развитие на нефрит. Това значително затруднява етиологичната диагноза, както и лечението. Установени са и известни разлики в протичането на двете заболявания:

- **Човешка моноцитна ерлихиоза** – инкубационният период е 7 дни. Освен описаните прояви при 25-30% от болните се наблюдава обрив и той е по-чест при децата. Обривът е макулозен, макуло-папулозен, еритемен и по-рядко петехиален. В сравнение с ЧГА по-често се засяга централната нервната система под формата на менингит, менингоенцефалит, количествено нарушение на съзнанието и енцефалопатия. Дихателната система също се засяга по-често и при тежките форми се развива респираторен дистрес синдром. Той се наблюдава по-често при възрастни болни. Възможно е да се развият коагулопатия, бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, опортюнистични инфекции [24]. Без лечение заболяването продължава около 23 дни, но при прилагането на специфичен антибиотик състоянието се подобрява още след 48 часа.

- **Човешка гранулоцитна анаплазмоза** – като правило при европейските пациенти заболяването протича по-леко. Най-често първите прояви са 10-11 дни след ухапването от кърлеж. Освен описаните общотоксични прояви се наблюдава обрив (само при около 10% от пациентите). Засягането на нервната система се проявява като засягане на *Plexus brachialis*. Независимо че 20% от болните са с объркване или с установена при прегледа вратна ригидност, менингит и енцефалит се развиват по изключение [27].

Двете заболявания обикновено продължават няколко дни (средно 7-10 дни), като при ЧМЕ може и повече от 20 дни. Любопитно е, че могат да преминат дори и без включването на подходящи антибиотици. Смъртността при ЧМЕ се движи около 1.6-2%, а при ЧГА е по-ниска – 0.5% (в Европа смъртни случаи не са регистрирани) [30].

ЛАБОРАТОРНИ ПРОМЕНИ

Анаплазмозите и ерлихиозите са заболявания, които протичат като неспецифичен фебрилен синдром, поради което лабораторните промени имат голямо значение за диагнозата (табл. 2). Над 85% от болните имат тромбоцитопения, като броят на тромбоцитите варира в широки граници [33]. Клинично проявено кървене се наблюдава рядко. Левкопенията е друг характерен белег. В диференциалната кръвна картина се търсят морули – съответно в моноцитите или в гранулоцитите. Липсата им не отхвърля диагнозата, тъй като броят инфектирани клетки е около и под 1% и търсенето им изисква много време [24]. По-рядко се атакува червеният кръвен ред с развитието на анемия. Още в началото на за-

боляването се установяват умерено повишени стойности на цитолитичните ензими AST, ALT, намаляване количеството на албумините и повишаване стойностите на CRP. С подобряване на състоянието на болните лабораторните показатели бързо се нормализират.

ДИАГНОЗА

Диагнозата е трудна поради неспецифичните клинични прояви.

1. Клиничната диагноза се базира на:

- а) анамнеза за кърлежово ухапване, фебрилно състояние, неспецифични клинични прояви;
- б) пребиваване в ендемичен район;
- в) параклинични отклонения – тромбоцитопения, левкоцитопения, отклонения в стойностите на AST, ALT, количеството на албумините и CRP.

2. Култивирането на причинителя е дефинитивна диагноза, но малко лаборатории са оборудвани за това. То се извършва на специална клетъчна линия от човешки промиелоцити HL-60 или на клетъчна линия IDE8 от ембрионални клетки на кърлежи [30]. Морули в цитоп-

Таблица 2. Клинични и лабораторни отклонения при човешка ерлихиоза и анаплазмоза

Признак, симптом или лабораторна находка	Медиана при HME, % (range)	Медиана при HGA, % (range)
Температура	96 (95-99)	100 (92-100)
Главоболие	72 (69-72)	82 (62-93)
Миалгия	68 (63-75)	77 (66-90)
Неразположение	77 (73-80)	97 (90-98)
Гадене	57 (56-59)	39 (35-50)
Повръщане	47 (37-56)	22 (20-32)
Диария	25 (20-31)	22 (17-28)
Обрив	26 (21-34)	6 (3-10)
Кашлица	28 (26-31)	27 (20-30)
Обърканост	20 (19-22)	17 (16-17)
Левкопения	60 (60-71)	55 (44-73)
Тромбоцитопения	79 (68-88)	75 (61-91)
Анемия	50 (38-54)	28 (5-45)
Повишени AST/ALT	88 (86-91)	83 (69-100)
Повишен креатинин	29	49 (25-71)

Забележка: HME – Human Monocytotropic Ehrlichiosis; HGA – Human Granulocytotropic Anaplasmosis. Адаптирано от: Dumler, J. et al. Ehrlichia chaffeensis (human monocytotropic ehrlichiosis), Anaplasma phagocytophilum (human granulocytotropic anaplasmosis), and other Anaplasmataceae. – In: Bennett, J.E., R. Dolin, M.J. Blaser, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed, Philadelphia (USA), Elsevier Saunders, 2015, 2227-2233.

лазмата се откриват обикновено чрез оцветяване по Гимза на 3-ти–7-ми ден от култивирането на заразена човешка кръв.

3. Най-надеждно и рано диагностично средство е PCR тест, който открива ДНК на причинителя и е с чувствителност 50-80% и специфичност 100%, а това прави възможностите му много по-големи в сравнение с рутинно прилаганото серологично изследване. Това е сигурен и бърз тест, но изисква внимателен подбор на пробите (остра фаза, по възможност преди включването на антибиотик).

4. Търсенето на антитела в серума на болен е най-широко използваният метод. Антителата се явяват най-рано 2 седмици след началото на болестта, достигат максимални нива през 4-та–6-а седмица и се задържат повишени в продължение на 12 месеца (при половината от болните). Диагностично значение има доказването както на IgM, така и на IgG (особено последните). Широко се използват имунофлуоресцентни тестове, използващи като антиген заразени промиелоцитни клетки. За потвърждение на диагнозата е необходимо четирикратно нарастване на титъра на антителата или еднократен титър, равен или повече от 1:80, както за IgM, така и за IgG. Разработени са и имуноензимни тестове (ELISA).

ЛЕЧЕНИЕ

Първо средство на избор е doxycyclin в доза 200 mg/24 h, разделени на два приема. Курсът на лечение е от 5-7 до 10-14 дни, в зависимост от симптомите и тежестта на заболяването или до 3 дни след нормализиране на температурата. При деца препоръчаната доза е 2.2-4 mg/kg телесна маса, разделени също на два приема. Алтернативни антибиотици са други тетрациклини и rifampin. Макролиди, chloramphenicol и флуорохинолони не повлияват анаплазми и ерлихии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Човешките ерлихозии и анаплазмози са новооткрити заболявания. Едва през последните години започна тяхното изучаване и на болестните прояви, които причиняват при човека. Рискът, който те представляват за здравето, не е още изчислен поради лекото или олигосимптомно протичане в много от случаите, а и поради все още ограничените възможности за диагностика. Остават много открити въпроси: придружаващите заболявания имат ли отношение към тежестта

на протичане и влошава ли ерлихозата налично хронично заболяване? Рисков фактор ли е възрастта за по-тежко протичане? На този етап се разполага с ограничен брой антимикробни препарати. Какви алтернативи има при развитие на резистентност към тях? За в бъдеще заболяемостта на населението ще нараства. Основания за такава прогноза дават следните предразполагащи фактори: застаряване на населението, засилена активност на хората в извънградски райони, увеличен брой лица с имуноен дефицит. Важна роля при изясняване значението на тези заболявания има и усъвършенстването на тестовете за диагностиката им. Нерешените въпроси за предаването им с биопродукти, за последиците от предаването по вертикален път, за алтернативно лечение и за тежките усложнения, до които могат да доведат, ги превръщат в потенциално фатални заболявания.

Библиография

1. Ангелов, Л. Ерлихозии. – В: Ангелов, Л., ред. Актуални природно-огнищни инфекции в България. Пловдив, ИК „ВАП“, 2002, 307-318.
2. Генов, Г. Ерлихозии. – В: Генов, Г., ред. Терапия на инфекциозните болести. С., Мед. и физк., 2011, 207-209.
3. Иванов, Я. Особенности в превенцията и контрола на векторно-предаваните болести при животните. – Вет. сборка., 122, 2014, № 4-5, 10-14.
4. Комитова, Р. Ерлихозии (Ehrlichioses). – В: Комитова, Р., ред. Инфекциозни болести за медици. С., Мед. и физк., 2014, 227-230.
5. Комитова, Р., Е. Александров, И. Христова. Инфекции, предавани от кърлежи - предизвикателства и проблеми. – Мед. преглед., 40, 2004, № 4, 5-12.
6. Комитова, Р., И. Христова. Ерлихозите при човека - новооткрито, широко разпространено, предавано с кърлежи заболяване. – Инфектология, 38, 2001, № 1, 6-9.
7. Тихолова, М., З. Кълвачев, И. Митов, Г. Каменов. Човешка анаплазмоза (Човешка гранулоцитна ерлихоза, ЧГЕ). – В: Тихолова, М., ред. Учебник по инфекциозни болести. С., МИ „Арко“, 2008, 206-207.
8. Тихолова, М., З. Кълвачев, И. Митов, Г. Каменов. Човешка моноцитна ерлихоза (ЧМЕ). – В: Тихолова, М., ред. Учебник по инфекциозни болести. С., МИ „Арко“, 2008, 205-206.
9. Христова, И. Проучвания върху етиологичната диагностика и разпространението на предаваните с кърлежи и сродни инфекции в България. – Дисертационен труд за НС „Доктор на науките“, НЦЗПБ, София, 2012.
10. Христова, И., К. Бакърджиев. Първи случай на човешка гранулоцитна ерлихоза в България. – Инфектология, 38, 2001, № 1, 30-31.
11. Христова, И., Д. Дъмлер. Ерлихозии и анаплазмози при човека: кърлежово-преносими Anaplasmataceae при хората. – В: Александров, Е., ред. Съвременен състояние на рикетсиозите в света и в България. С., АИ „Проф. М. Дринов“, 2007, 321-323.
12. Христова, И., Е. Тасева, Т. Гладнишка, К. Бакърджиев, Р. Комитова, П. Илиева, Л. Андонова, Г. Горанова, К. Йорджева, Н. Балникова. Човешката гранулоцитна анаплазмоза

в България – потвърдени случаи и обзор на литературата. – Мед. преглед., 44, 2008, № 2, 63-67.

13. Христова, И., Е. Тасева, Т. Гладнишка. Човешката гранулоцитна анаплазмоза в България. – Инфектология, 44, 2007, № 3, 20-23.

14. Христова, И., Р. Комитова. Ерлихиози при човека. – В: Сербезов, В., Т. Кантарджиев, И. Крушков, ред. Предавани с кърлежи инфекции при човека в България. С., Изток-Запад, 2003, 131-143.

15. Цачев, И. Екзотични зоозоози по кучетата в България (моноцитна ерлихиоза, гранулоцитна анаплазмоза и висцерална лайшманиоза): откриване и проучване. – Дисертационен труд за НС „Доктор на науките“, Тракийски университет, Стара Загора, 2009.

16. Цачев, И. Моноцитна ерлихиоза при кучето. – Вет. сборка., 117, 2009, № 1-2, 18-21.

17. Цачев, И., В. Петров, Г. Бързев, М. Тошлеков, Н. Панчев, М. Добрев, И. Димов. Гранулоцитна анаплазмоза при коне - открита вече и в България през 2012г. – Вет. сборка., 120, 2012, № 3, 20-22.

18. Bakken, J. et al. Human granulocytic anaplasmosis. – Infect. Dis. Clin. North. Am., 29, 2015, № 2, 341-355.

19. Christova, I. et al. High prevalence of granulocytic Ehrlichiae and Borrelia burgdorferi sensu lato in Ixodes ricinus ticks from Bulgaria. – J. Clin. Microbiol., 39, 2001, № 11, 4172-4174.

20. Christova, I. et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Bulgaria. – Am. J. Trop. Med. Hyg., 60, 1999, № 1, 58-61.

21. Christova, I. 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. Christova, I. et al. Prevalence of infection with Francisella tularensis, Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasma phagocytophilum in rodents from an endemic focus of tularemia in Bulgaria. – Ann. Agric. Environ. Med., 12, 2005, № 1, 149-152.

23. Dugat, T. et al. Opening the black box of Anaplasma phagocytophilum diversity: current situation and future perspectives. – Front. Cell. Infect. Microbiol., 5, 2015, 61.

24. Dumler, J. Anaplasma and Ehrlichia infection. – Ann. N. Y. Acad. Sci., 1063, 2005, 361-373.

25. Dumler, J. et al. Ehrlichia chaffeensis (human monocytotropic ehrlichiosis), Anaplasma phagocytophilum (human granulocytotropic anaplasmosis), and other Anaplasmataceae. – In: Bennett, J.E., R. Dolin, M.J. Blaser, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed, Philadelphia (USA), Elsevier Saunders, 2015, 2227-2233.

26. Dumler, J. The biological basis of severe outcomes in Anaplasma phagocytophilum infection. – FEMS. Immunol. Med. Microbiol., 64, 2012, № 1, 13-20.

27. Ismail, N. et al. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. – Clin. Lab. Med., 30, 2010, № 1, 261-292.

28. Jin, H. et al. Epidemiology and control of human granulocytic anaplasmosis: a systematic review. – Vector. Borne. Zoonotic. Dis., 12, 2012, № 4, 269-274.

29. Pantchev, N. et al. Current surveys of the seroprevalence of Borrelia burgdorferi, Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Leishmania infantum, Babesia canis, Angiostrongylus vasorum and Dirofilaria immitis in dogs in Bulgaria. – Parasitol. Res., 114, 2015, Suppl 1, 117-130.

30. Rikihisa, Y. Molecular events involved in cellular invasion by Ehrlichia chaffeensis and Anaplasma phagocytophilum. – Vet. Parasitol., 167, 2010, № 2-4, 155-166.

31. Sanchez, E. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, Human granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: a review. – JAMA, 315, 2016, № 16, 1767-1777.

32. Severo, M. et al. Anaplasma phagocytophilum: deceptively simple or simply deceptive? – Future. Microbiol., 7, 2012, № 6, 719-731.

33. Sidoti, E. et al. Ehrlichioses and anaplasmoses: (re-)emerging tick-borne zoonoses in humans and in animals. – J. Prev. Med. Hyg., 50, 2009, № 1, 9-18.

34. Tsachev, I. Detection of antibodies reactive with Ehrlichia canis in a kennel in Bulgaria. – Turk. J. Vet. Anim. Sci., 30, 2006, № 4, 425-426.

35. Tsachev, I. et al. Clinical Ehrlichia canis and Hepatozoon canis co-infection in a dog in Bulgaria. – Revue. Med. Vet., 159, 2008, № 2, 68-73.

36. Tsachev, I. et al. First detected case of Anaplasma phagocytophilum in a dog in Bulgaria. – Revue. Med. Vet., 159, 2008, № 11, 562-564.

37. Tsachev, I. et al. Haematological profiles in canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 31 spontaneous cases in Greece. – Revue. Med. Vet., 164, 2013, № 6, 327-330.

38. Tsachev, I. et al. Survey of antibodies reactive with Ehrlichia canis among dogs in South Bulgaria. – Revue. Med. Vet., 157, 2006, № 10, 481-485.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Магдалена Баймакова, дм
Клиника по инфекциозни болести
Военномедицинска академия
ул. "Св. Георги Софийски" № 3
1606 София
e-mail: dr.baymakova@gmail.com