

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Катедра по епидемиология

Д-р Емилия Илиева Петрова

ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИТЕ И
ЕКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ,
ПРЕВЕНЦИЯТА И КОНТРОЛА НА
КРИМСКА–КОНГО ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА И
КУ–ТРЕСКА В БЪЛГАРИЯ

Дисертационен труд за придобиване на образователна и
научна степен „ДОКТОР“

Шифър на специалността: 03.01.29

Научен ръководител:

Доц. Д-р Йорданка Иванова Митова-Минева, дм

София, 2015 г.

Съдържание	
Въведение	1 стр.
Раздел първи	2 стр.
Литературен обзор	2 стр.
I. Ку-треска	3 стр.
1. Дефиниция.....	3 стр.
2. Исторически преглед и разпространение	4 стр.
3. Етиология	7 стр.
4. Патогенеза.....	10 стр.
5. Източници на инфекция. Механизми, пътища и фактори на предаване. Възприемчиво население. Характерни особености на епидемичния процес.....	12 стр.
6. Клинична картина. Диагностика	17 стр.
7. Профилактика и борба.....	24стр.
8. Специфична имунопрофилактика	26стр.
II. Кримска-Конго хеморагична треска	28стр.
1. Дефиниция.....	28 стр.
2. Исторически преглед и разпространение	30 стр.
3. Етиология	36стр.
4. Патогенеза	40стр.
5. Източници на инфекция. Механизми, пътища и фактори на предаване. Възприемчиво население. Характерни особености на епидемичния процес.....	41 стр.
6. Клинична картина. Диагностика	46 стр.
7. Профилактика и борба.....	50 стр.
8. Специфична имунопрофилактика	52стр.
Раздел втори	58стр.
Собствени проучвания	58стр.
Глава първа	58стр.
Цел, задачи, материали и методи	58стр.
I. Цел.....	58стр.
II. Задачи.....	58стр.
III. Материали.....	58стр.
IV. Методи.....	60стр.
Глава втора	64стр.
Ку-треската в България	64стр.
I. Разпространение на Ку-треската в България	64стр.
II. Клинико-епидемиологични проучвания на заболялите от Ку-треска в България за периода 2008 – 2012 г.	85стр.
1. Структура на хоспитализираните лица от проучените болни за периода 2008-2012г.	85стр.
2. Структурно-демографски данни на заболялите от Ку-треска лица.....	87стр.
2.1. Разпределение по пол, професия, рискови фактори и възраст.....	87стр.
2.2. Разпределение по местоживееене.....	90стр.
2.3. Разпределение по месеци (сезонност).....	91стр.
3. Клинични прояви при проучените от нас болни от Ку треска	91стр.
4. Лабораторни изследвания, серологични изследвания.....	97стр.
5. Етиотропно лечение на Ку-треска.....	99стр.
6. Семейни огнища.....	101стр.
III. Усъвършенстване на системата от противоепидемични и профилактични мерки за борба с Ку-треска	104стр.
➤ Държавен санитарно-епидемиологичен контрол за Ку-треска	104стр.

• Организация на периодични медицински профилактични прегледи на професионалните контингенти	110стр.
• Дезинфекционни мероприятия при Ку-треска.....	111стр.
➤ Анализ,обобщения и изводи	112 стр.
Глава трета.....	123стр.
I. Кримска-Конго хеморагична треска в България	123 стр.
II. Клинико-епидемиологични проучвания на заболялите от Кримска-Конго хеморагична треска в България за периода 1999-2013г.....	142стр.
1. Структура на хоспитализираните лица от проучените болни за периода 1999- 2013г.	142стр.
2. Структурно-демографски данни на заболялите от ККХТ	143стр.
2.1. Разпределение по пол, професия, рискови фактори и възраст	143стр.
2.2. Разпределение по местоживееене	146стр.
2.3. Разпределение по месеци (сезонност).....	147стр.
3. Клинични прояви при проучените от нас болни от ККХТ.....	148стр.
4. Лабораторни изследвания, серологични изследвания.....	155стр.
5. Етиотропно лечение на ККХТ.....	157стр.
III. Вирусни хеморагични трески в Европейския съюз (2008- 2012г).....	159стр.
IV. Усъвършенстване на системата от противоепидемични и профилактични мерки за борба с Ку-треска и Кримска-Конго хеморагична треска.....	166стр.
➤ Епидемиологичен контрол на ККХТ.....	166стр.
• Профилактика на ККХТ.....	175стр.
✓ Акарицидни мероприятия и индивидуална защита на населението	176стр.
➤ Анализ,обобщения и изводи	178стр.
Глава четвърта.....	188стр.
Обобщения, основни изводи, приноси и публикации.	188стр.
По отношение на Ку-треска в България.....	188стр.
➤ По отношение на ККХТ в България.....	193стр.
➤ Приноси.....	197стр.
➤ Публикации.....	199стр.
Приложения.....	200 стр.
➤ Приложение 1	200 стр.
➤ Приложение 2	202 стр.
➤ Приложение 3	204 стр.
➤ Приложение 4	205 стр.
Литература	206 стр.

ВЪВЕДЕНИЕ

Ку-треската и Кримската-Конго хеморагична треска са ендемични природно-огнищни инфекции за България. Въпреки, че първата е с бактериална етиология, а втората с вирусна, някои аспекти от епидемичния процес при тях показват сходни закономерности. От диагностицирането на първия случай на Ку-треска в страната през 1949г., а на ККХТ през 1952г. наблюдаваме епидемични взривове от тези заболявания, успоредно със спорадичната заболяемост.

От друга страна интересът на науката и медицинските специалисти към вирусните хеморагични трески нараства поради разширяването на ареала им на разпространение (включително в страните от Европейския съюз), промените по отношение интензивността на епидемичния процес (често протичат под формата на епидемични взривове, а понякога и на епидемии), сходната клинична картина и тежкото протичане.

В последното десетилетие научната мисъл в България обърна внимание на тези две трески в публикувани научни съобщения, монографии и дисертационни трудове. Проблемите, отнасящи се до епидемичния процес при Ку-треската и Кримската-Конго хеморагична треска остават встрани от изследванията, които основно са посветени на диагностиката на тези заболявания .

Намираме, че съществува необходимост от обновяване на познанието за тези две трески и то главно в насока на епидемиологичните и клинично-епидемиологичните аспекти, така, че да се създаде по-голяма представа за разпространението им през десетилетията и особено в наши дни, изясняване на природно-огнищния им характер и конкретизиране на мерките за епидемичен контрол и надзор.

РАЗДЕЛ I

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Ку-треската и Кримска-Конго хеморагична треска са ендемични зоонозни инфекциозни заболявания за България.

Актуалността на проблемите Ку-треска и ККХТ се дължи на няколко фактора. Промяната в социалните, икономическите и климатичните фактори (миграционни процеси, биотероризъм, проблеми в национален и световен мащаб по отношение на опазването на околната среда) допринася за разпространението на инфекциите в нови нозогеографски ареали, както и с повишена заболяемост в ендемичните райони.

Ку-треската е зоонозна инфекция, протичаща в България не само под формата на спорадемия, но и под формата на епидемични взривове с относително висока интензивност. Актуализирането на природните огнища при натрупаните познания и резултати от микробиологични изследвания на кърлежи, животни и хора е необходимост. Интерес представляват проучването на нови механизми на предаване с източник на инфекция - човекът и хроничната форма на протичане на инфекцията.

Важен аспект от актуалността на проблема ККХТ е високата смъртност, която варира в широки граници - от 3 до 80%. Бързото развитие на симптоматиката и потенциално високата смъртност в ранните етапи на развитие на ККХТ определя необходимостта от разработване на критерии за прогнозиране на неблагоприятните здравни последици и адекватното лечение. Необходимостта от изучаването на болестта в България се налага и поради липсата на информация за рисковите фактори и прогнозата за фатален изход.

Цялостното проучване на тези две ендемични за България трески (разпространението на инфекцията, епидемиологичните особености, вероятността за използване като оръжие за биотероризъм, тежестта на

клиничната картина и леталитета), е необходимо за да оценим правилно възможностите за профилактика на двете заболявания. (2;21;22;24;32;35; 182)

Ареалите на разпространение на *S. burnetii*, изолацията на причинителя от иксодови кърлежи - *H. marginatum*, *D. marginatus* и *I. ricinus* на териториите с природни и антропоургични огнища на ККХТ, показва възможност за наличие на съвместно съществуване на природните огнища на Ку-треската и ККХТ.

I. КУ-ТРЕСКА

1. ДЕФИНИЦИЯ

Ку-треската е зооозно заболяване с етиологичен причинител *Coxiella burnetii* - Грам негативен, облигатен интрацелуларен бактерий. Може да протече като остро или хронично заболяване със сериозни последици за здравето и живота на човека (хепатит, миокардит, перикардит и др.). (43;51;56) Механизмът на предаване се реализира главно посредством инхалация на аерозоли от заражена почва или от екскрети на инфектирани животни. В съображение влизат и алиментарният, контактнo-битовият и половият път на предаване на инфекцията. (1;18;22;172) Източници на инфекция са домашни животни, кърлежи, риби, домашни и диви птици, малки гризачи, а също така и домашни любимци - котки и кучета. Боледуват предимно лица, които отглеждат животни и/или се грижат за тях. Поради сходството на симптомите при Ку-треска с много други инфекции, поставянето на правилната диагноза, много често е предизвикателство за клиницистите. Биологичните особености на причинителя на Ку-треската (висока устойчивост във външна среда, повсеместно разпространение, широко засягане на диви и домашни животни, птици и кърлежи, разнообразни механизми на предаване) правят заболяването подходящо за биотероризъм (включено в категория „В” по списъка на подходящи биологични агенти). (21;29;48)

2. ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

Ку-треската (болест на Дерик-Бърнет, куинсландска треска, балкански грип, пневморикетсиоза) е широко разпространена зоонозна инфекция. Причинителят *Coxiella burnetii* може продължително да съществува в кърлежи, инфектира много видове птици, домашни и диви бозайници като по този начин се поддържа съществуването на природни и антропоургични огнища. Заболяването е познато на лекарите в Австралия от 1935г. Клиничната картина на Ку-треската за първи път е описана от E. Derrick през 1937г. Авторът е наблюдавал заболяването сред работници в скотовъдни и млечни ферми в Куинсланд, Австралия и описва тази нова инфекция като я нарича Q-треска (Q-от Queen-неясно, неопределено). (1;22) Причинителят на заболяването е изолиран и изучен от Burnet и Freeman през 1937г., които причисляват заболяването към групата на рикетсиозите. По предложение на Derrick (1939г.) причинителят на Ку-треската е наречен *Rickettsia burnetii* в чест на откривателя му.

Независимо от австралийските учени, американските изследователи Davis и Cox (1938г.) изолират от кърлежи *Dermacentor andersoni* в щата Монтана, неизвестен микроорганизъм, който също отнасят към групата на рикетсиите и наричат *Rickettsia diaporica*. При възникналите в последствие случаи на заболяване при лабораторно заразяване с този причинител учените предполагат родствени отношения между *Rickettsia diaporica* и причинителя на австралийската треска. По-нататъшните проучвания окончателно установили идентичността на причинителите изолирани в Австралия и Америка. Впоследствие, по предложение на Philip (1943г., 1948г.) причинителя на Ку-треската бил отделен в самостоятелен род Коксиела и получил наименованието *Coxiella burnetii*.

Ку-треската в началото на нейното изучаване е била регистрирана само в Австралия. През 40-те години са регистрирани големи епидемични взривове сред работници в Чикаго и Тексас. Заболели от Ку-треска са регистрирани почти във всички североамерикански щати. В Канада и

Южна Америка първите случаи на Ку-треска са регистрирани през 50-те години на миналия век.

В Европа изучаването на Ку-треската започва по време на Втората световна война. През 1945г. е регистрирана голяма епидемия с повече от 1700 случая сред американски войници във военна база в Южна Италия, намираща се в близост до пасбища. Стотици случаи, определени като Ку-треска в ретроспективен план, са наблюдавани сред немските войници в Сърбия през Втората световна война с клиника на грипоподобно заболяване и интерстициална пневмония, под названието „балкански грип”. Идентифицирането на тези заболявания и изолирането на *Coxiella burnetii* е осъществено от гръцкия изследовател J. Caminopetros и от специално структурирана комисия по остри респираторни заболявания в САЩ (1946г.).(59;60;61). Подобни епидемични взривове по същото време са отбелязани в Крим, Гърция, Украйна и Корсика.

В следващите десетилетия заболели от Ку-треска са регистрирани във всички страни на Южна и Централна Европа, установено е наличие на множество природни огнища и висока заразеност на селскостопанските животни.

Широко разпространение инфекцията има в басейна на Средиземно море. Ку-треска е описана в Гърция (K. Imhauser, J. Caminopetros, 1948), Турция (S. Payzin, 1948), Югославия (F. Mihaljevic, 1949), Албания (R. Bresina и сътр., 1961), Испания, Португалия, Италия, Франция, Алжир, Египет, Мароко, Австрия, Чехословакия, Швейцария, Германия, Англия, Русия, Полша и др. В някои страни са описани значителни по своите размери епидемични огнища. (103;104;176)

Резултатите от мащабно проучване, проведено в четири европейски страни на база серологични резултати, публикувано през 2013г. показват голямо разнообразие в резултатите от изследвания на обща или изолирана популация (включително рискови групи). Например сред общата популация серологично положителни за *C. burnetii* са 2,4 % от

изследваните в Холандия. Сред донорите на кръв серопозитивните са 1-4 % във Франция, между 12,2 % до 24% в Холандия и 22 % в Германия. От 2000г. заболялите от Ку-треска при хората трябва да бъдат мониторирани и съобщавани, както изискват измененията в Европейското законодателство.(87;88;116;122;126)

Средногодишната заболяемост от Ку-треска в Германия за периода 1979-1999г. е 1,1 (между 0,8 - 4,1) на 1 000 000 население. (19). Серологично доказаните, регистрирани като спорадични случаи или епидемични взривове, за периода 2007- 2009г. в Германия са между 200 и 400. През периода 2004-2009г. няма сигнификантно завишаване на случаите на Ку-треска (данните са за провинции Северен Рейн- Вестфалия и Долна Саксония, съседни на Холандия). Случаите са доказани чрез РСК, ELISA, ИФМ. (87;117;132;133;135)

За периода 1990-1995г. е регистриран един епидемичен взрив от Ку-треска във Франция с 289 заболяли. Последващи епидемични взривове са описани през 1996г. с 29 заболяли, през 2000г. с 15 заболяли, през 2002г. с 88 заболяли, през 2007г. с 18 заболяли и през 2008г. с 12 заболяли. Всички случаи са серологично доказани. (79;99;126;131;186)

В Холандия ежегодно регистрираните случаи на Ку-треска за периода от 1978г. до 2006г. са между 1 до 32 случая, като при повечето от заболялите съществува професионален риск. От май до юни 2007г. се регистрира завишаване на броя заболяли (повече от 160 заболяли), през 2008г. са регистрирани 1000 случая, през 2009г. новорегистрираните заболяли са 2354, а през 2010г. случаите са 504. Всички случаи са серологично доказани чрез РСК, ИФМ, ELISA, PCR. (160;163;167;168;169; 213)

В страните от Северна Европа, въпреки мащабно проведените серологични изследвания, заболяванията от Ку-треска са редки, а в някои страни като Швеция, Норвегия и Дания въобще не са открити.

На азиатския и африканския континент изследванията за Ку-треска са проведени в малко страни, но те показват наличие на Ку-треска при хора, домашни и диви животни.

Счита се, че заболяването съществува повсеместно и се регистрира в поне 51 страни в света, но поради нетипичните клинични изяви не се разпознава своевременно.

В България заболяването е описано за първи път от А. Митов през 1949г. Клиниката, епидемиологията и разпространението на Ку-треската в България са изучени задълбочено от А. Митов, Л. Шиндаров, Вл. Сербезов и Н. Ганчев. В нашата страна Ку-треската се среща във всички региони. Особено широко е разпространено в Пловдивски, Хасковски, Сливенски, Благоевградски, Русенски, Софийски и други региони. (21;29;48;176)

3. ЕТИОЛОГИЯ

Причинителят на Ку-треската е един от най-малките микроорганизми, различни на светлинен микроскоп, при специални методи на оцветяване. *Coxiella burnetii* от род *Coxiella*, сем. *Coxiellaceae*, разред *Legionellales*, клас *Gammaproteobacteria* е Грамотрицателна. Големината ѝ, измерена под електронен микроскоп е от 0,2-0,4 до 0,4-1мк и има силно изразен полиморфизъм - може да се срещне във вид на малки коки, биполярни или нишковидни форми. Установено е преминаването на коксиелата през ултрафилтри. Изучаването на вътрешната структура на *Coxiella burnetii* под електронен микроскоп е показало, че има трислойна обвивка, под която се разполага трислойна цитоплазматична мембрана. Цитоплазмата съдържа гранули идентични с рибозомите, централно разположен нуклеотид (ДНК) и радиални нишки с електронно плътни РНК телца. *C. burnetii* е облигатен паразит, не може да се размножава на обикновени хранителни среди, не съдържащи тъканни елементи. Размножаването се осъществява само интрацелуларно. *C. burnetii* навлиза в клетките посредством фагоцитоза. Около коксиелата се образува

вътреклетъчна вакуола, в която започва интензивно размножаване. Наличието на вакуоли в поразените от *S. burnetii* клетки се счита за диференциално-диагностичен признак за клетъчна Ку-треска. При интензивно размножаване вътреклетъчните вакуоли запълват клетките, образуват големи колонии, с изглед на грозд, които притискат ядрото на клетката към периферията, а самата клетка увеличава размера си. Филтруемите ултраформи, вероятно се явяват една от фазите на онтогенезата. Коксиелата на Бърнет се размножава и като участва в синтеза на клетките на гостоприемника, както това става при големите вируси. (1;107;141;142;159)

За изучаване на морфогенезата на *S. burnetii* обикновено се използват методите на култивирането им на клетъчни култури. Най-разпространен и общопризнат метод на култивиране на коксиелата е въвеждането ѝ в жлъчния мехур на кокоши ембрион, в клетките на който протича усиленото ѝ размножаване. Използват се също и заразени лабораторни животни като се използва кръв от болен с цел диагностициране на Ку-треска, а също и за установяване на заразеността с Ку-треска на топлокръвни и членестоноги и установяване на причинителя в различни субстрати от външната среда. От лабораторните животни най-чувствителни към *S. burnetii* са морските свинчета и мишки. Експериментална Ку-треска в лабораторни животни се развива при въвеждането на *S. burnetii* под кожата, интравенозно и интратестикуларно, интраназално и перорално и при натриване върху лигавици и наранена кожа. При всички случаи на заразяване при животните се развива генерализиран процес с повишена температура и изменение в паренхимните органи, в които протича размножаването и натрупването на *S. burnetii*. При подкожно заразяване на мястото на въвеждане на инфекцирания материал се развива характерен подкожен хеморагичен инфилтрат. Специфичността на експерименталната инфекция може да бъде потвърдена серологично.

Причинителят на Ку-треската няма сходство и не дава кръстосана серологична реакция с рикетсиите, към които е отнасян в миналото. Тази антигенна особеност на *S. burnetii* се дължи на биохимичния състав на обвивката, която се състои от полизахариди за разлика от рикетсията, причинител на петнистия тиф, например, която съдържа предимно лесно разтворими липиди.

Изучаването на антигенната структура е показало, че *S. burnetii* съдържа две антигенни субстанции, едната от които е разположена по-повърхностно, другата по-дълбоко. Наличието на повърхностни антигенни субстанции се наблюдава само в коксиели, обитаващи топлокръвни организми. При продължително култивиране в лабораторни условия - в жлъчни мехури на кокоши ембриони коксиелите „губят“ този антиген. Това изменение на антигенната структура на *S. burnetii* в процеса на адаптацията им към кокошите ембриони е наречено фазова изменчивост, а различните състояния на рикетсията са обозначени като фаза I („див“ вирулентен вариант) и фаза II (със снижена вирулентност). Тази дисоциация има обратим характер и след заразяване на животните набора от антигени се възстановява. Бактериите от втора фаза са склонни към спонтанна аглутинация, аглутинират се в нормален серум и се проявяват в РСК. Антигените от I фаза проявяват по-голяма имуногенност, и образуваните антитела реагират с антигена в двете фази. Антигена от II фаза индуцира образуване на антитела, реагиращи само с антигени от II фаза. (12;23;107;141;142;159;209)

Отличителна особеност на *S. burnetii* е тяхната устойчивост във външната среда и към физични и химични средства. В замразено месо издържа 5-6 месеца, в изсушено състояние във фекалии на кърлежи до 1,5 години (според *S. Philip* - до 6 години), в изсушена кръв - 162 дни, в урина - 45 дни, в масло и сирене - до 3 месеца. В прах издържа - 2 месеца, а в пясък и вълна - 5 месеца. При 100 °C загива за 10 минути, при 60 °C - за 1 час. *S. burnetii* е резистентна към действието на ултравиолетовите лъчи,

разтвор на формалин, фенол и хлорни разтвори в обичайни концентрации. (1;29;141;217)

4. ПАТОГЕНЕЗА

Причинителят на Ку-треската прониква в организма през няколко входни врати, което определя и клиничната картина. Най-честия път на инфектиране е аерогенния - при вдишване на заразени аерозоли. Това води до грипоподобни и белодробни форми на заболяването.(125;172) При консумация на сурово мляко и млечни продукти от заразени животни може да се развие хепатит. Редки механизми на предаване са: трансплацентарен (майка-плод: конгенитална инфекция), от инфектирана родилка на персонала, по време на раждането, при аутопсия (през наранена кожа), при преливане на кръв, взета от донор в инкубационен период, при трансплантация на костен мозък, при полов контакт с болен или реконвалесцентен (до 3 месеца след преболедуване). (61;93;122;204)

Локални възпалителни изменения на мястото на входната врата отсъстват. При попадане в кръвта коксиелите водят до бактериемия и възпалителен отговор. Попадалият в организма *S. burnetii* има за мишена моноцити/макрофаги. Липополизахаридните власинки, покриващи вирулентния първофазен *S. burnetii*, му служат като защитни молекули. Те заобикалят, маскират клетъчните рецептори на Т-клетките и не позволяват активирането на сигналните дендритни клетки, разположени по дихателните пътища и кръвоносните съдове. Част от причинителите се фагоцитират от макрофагите, а други се загнездват и размножават в ретикулоендотелната тъкан на лимфните възли и вътрешните органи - бели дробове, сърдечно-съдова система, черен дроб, слезка, бъбреци и пр. По време на бременност коксиелите се натрупват в плацентата, околоплодните води, родовите пътища и млечните жлези. При разпадането си отделят ендотоксин, който предизвиква интоксикацията. Белтъчните им съставки сенсibiliзират организма и обуславят алергичните реакции. При

Ку-треската се откриват специфични изменения в белите дробове - около бронхиолите, предимно перихилусно и в долните дялове. Характерни са мононуклеарните инфилтрати на алвеоларните стени и хеморагичната десквамация на алвеоларния епител. При повечето заболявания *C. burnetii* се елиминира и настъпва оздравяване. Клиничното оздравяване от първичната Ку-треска обаче не води до почистване на организма от коксиелата. Имунитетът при тази инфекция е нестерилен и микроорганизмът персистира в макроорганизма продължително време. (23;212;216) Година след преболедуването (~12 години), чрез PCR тестове нуклеиновите киселини на коксиелата се откриват в костния мозък при 88 % от случаите. ДНК на *C. burnetii* се изолира и от кръвните мононуклеарни клетки (17 %) и в черния дроб (14 %). Персистирането на причинителя в организма обуславя развитието на затегнати и хронични форми на болестта. (64;107;212;214;216) За клиничното проявяване на първичната Ку-треска от значение са също полът и възрастта на гостоприемника. Проучване на френски автори сочи, че първичната инфекция при мъжете е по-честа - в 90 % , а при жените - в 75%, при децата - в 33% от случаите. Доказано е, че женските полови хормони намаляват броя на причинителя и потискат формирането на грануломи в заразения гостоприемник. (99;126;131;155;186;189;196;217)

Хронифицирането на Ку-треската зависи преди всичко от състоянието на макроорганизма и в по-малка степен от свойствата на коксиелата. Рискови фактори за заболяване от хронична инфекция са главно сърдечни и съдови увреждания, снижен имунитет, полът и възрастта. Две трети от болните са мъже, рисков фактор е възрастта над 60 години. Други рискови фактори за активиране на латентната инфекция са още бременността, кортизоновата терапия, радиацията, а също и сърдечните хирургични операции. (181;186;199;204;211)

Важна роля за хронифициране на Ку-треската играе суперпродукцията на интерлевкин-10 от Т-клетките. Той способства за

нарушаване узряването на фагозомите, което стимулира размножаването на коксиелата в моноцитите. Интерлевкин-10 влияе за намаляване и на трансендотелната миграция на левкоцитите, което води до недостатъчен имуен отговор. Голямото намножаване на коксиелите води до продукция на високи нива на имуноглобулини към първофазния антиген, но това не подобрява състоянието на хронично болните. Напротив, това способства за образуване на циркулиращи имунни комплекси, които водят до патологични състояния при болните. (19;23;139;163)

5. ИЗТОЧНИЦИ НА ИНФЕКЦИЯ. МЕХАНИЗМИ, ПЪТИЩА И ФАКТОРИ НА ПРЕДАВАНЕ. ВЪЗПРИЕМЧИВО НАСЕЛЕНИЕ. ХАРАКТЕРНИ ОСОБЕНОСТИ НА ЕПИДЕМИЧНИЯ ПРОЦЕС

Ку-треската е широко разпространена зооноза. Съществуват два вида ендемични огнища, които имат различна роля за разпространението на заболяването сред населението.

- **Природни огнища** на Ку-треската - източник и резервоар на заразата са над 60 вида бозайници, 47 вида птици и 52 вида кърлежи. От дивите животни най-голямо епидемично значение имат зайците, елените, сърните, лисиците, водните плъхове, горските и полските мишки, песчанките и др. Заболяването циркулира сред тях посредством кърлежите по схемата **животно-кърлеж-животно**. Световните проучвания през последните години сочат, че за човека Ку-треската рядко е трансмисивна инфекция, но посредством този механизъм на предаване се поддържа естествения цикъл в природните огнища. *S. burnetii* може да се пренася от над 50 вида кърлежи. Инфектирането при тях е пожизнено и е доказано трансвариално и трансфазално предаване на *S. burnetii*. Поради тази причина кърлежите се разглеждат и като вектори, и като резервоари на инфекцията. Основни вектори са иксодовите кърлежи - *Hyaloma anatolicum*, *Hyaloma plumbeum plumbeum*, *Rhipicephalus sanguineus*,

Rhipicephalus bursa. Заразяването им се осъществява при кръвосмучене, след което причинителят се размножава в чревния епител, последвано от навлизане в хемолимфата и в останалите тъкани. Най-голямо е количеството на *S. burnetii* в чревния тракт и съответно в кърлежовите фекалии, но присъства и в слюнката и коксалната течност. Във фекалиите на инфектираните кърлежи коксиелите могат да се запазят жизнеспособни около 19 месеца. (5;6;13;91;108;121;185;188)

S. burnetii е била изолирана и от много други артроподи (хлебарки, бръмбари, мухи, бълхи, въшки и дървеници), но тяхното епидемиологично значение е ограничено. Природните огнища нямат голямо епидемично значение за човека. Заболяванията възникват при навлизане в природното огнище - ловуване, селскостопанска дейност и др.

- **Антропургичните огнища** на Ку-треската възникват от дивите природни огнища. Заболяването е широко разпространено сред едър и дребен рогат добитък, свине, кучета и др., които са основни източници на зараза за човека. В антропургичните огнища домашните животни се заразяват по сходен начин както в природните огнища - аерозолно, алиментарно, при кръвосмучене и по контактен път. Животните прекарват заболяването остро или хронично, но обикновено леко, като отделят причинителя не по-малко от 4 месеца. Заразното начало се отделя с млякото, фекалиите, плацентата и околоплодните води. След раждането отделянето на причинителя се засилва. *S. burnetii* се съдържа и в месото на болните животни. Според някои автори причинителят може да се отделя с млякото на крави и кози до 2 години. Безсимптомното носителство на *S. burnetii* при животните може да продължи до 2 и повече години. (4;7;13;14;21;48;114;140;170;217) Проведените серологични изследвания в нашата страна показват, че домашните животни са заразени в различна степен: едър рогат добитък - от 3 до 30%; овце - от 6,9 до

19,9% и кози -от 7 до 34%. Болният човек е източник на инфекция в редки случаи (полов път, трансплацентарен, трансплантация на органи и др.).

В последните години проучванията показват, че котките, кучетата и зайците, отглеждани като домашни любимци, представляват един нов значим източник на инфекция (най-често по време на раждане).

Наскоро е установена и ролята на дивия кафяв плъх за пренасянето на инфекцията между животните, отглеждани във ферми и котките. Птиците отделят *S. burnetii* чрез техния фецес и могат да бъдат източник на инфекция за хората, а освен това участват в съхранението и разпространението на причинителя в природните огнища, като го транспортират на далечни разстояния, често с помощта и на собствените си ектопаразити. (22;29;60)

Механизмът на предаване в природните огнища е трансмисивен, а основните фактори са иксодовите кърлежи по схемата **животно- кърлеж - животно**. В тъканите на заразените кърлежи се съдържа огромно количество коксии - до 500 млрд. заразяващи дози за морско свинче. (13;185;188)

Човекът се заразява по няколко механизма. Основен механизъм за предаване на Ку-треската е аерогенния. Заразяването се осъществява при вдишване на прах, замърсен с коксии. Прахът на мястото на отглеждане на животни се контаминира основно от плацентарни тъкани и околоплодни течности, а също така и от екскретите на болните животни. (48;66;79;161;162) Условия за образуване на инфекциозни аерозоли се създават и в предприятия за обработка на животни и техните продукти - в кланици, месопреработвателни цехове, предприятия за обработка на вълна, кожи, фураж, слама и облекло. Наблюдава се при вършитба, почистване на царевича, преспиване в кошари върху слама, плява и др., при пътуване във вагони, с които са превозвани животни. Този механизъм на предаване се основава на високата издръжливост на коксиелите във външната среда. (14;117;172)

Заразяването на човека по алиментарен път се осъществява при консумиране на сурово мляко, сирене направено от сурово мляко, масло и месо от болни животни или животни заразители. Алиментарният път на заразяване по-рядко води до клинично изявено заболяване. Предполага се, че значение за това има по-високата резистентност на лигавицата на интестиналния тракт в сравнение с респираторния епител, както и предполагаемото наличие на антитела в кравето мляко.(14;29;112;114;140)

Механизмът на външните покривки (кожа и лигавици) се осъществява при обслужване на болни животни или заразители, при клане, оказване на ветеринарномедицинска помощ и обработка на различни животински суровини - месо и месни продукти, вълна, кожа. Заразното начало прониква през наранена кожа, конюнктивата и пр. Този механизъм е характерен за лица, работещи в месната и кожарската промишленост.(14;187;205;211)

Обсъждана е възможността за вътрематочно инфектиране на плода, заразяването по време на раждане и при кърмене с млякото на болна от Ку-треска майка, а също и при трансплантация на костен мозък. (186;199;204)

Трансмисивният път на предаване няма съществено епидемиологично значение при хората, като много автори в последните години го отричат.(108;121;185)

Рядко Ку-треска може да се предаде чрез трансфузия на кръв. Описано е предаване на *S. burnetii* по време на аутопсия, но не и при грижи за болен. Описан е случай на предаване на Ку-треска по полов път при двама съпрузи, а също и предаване на инфекцията от човек на човек сред членовете на семейство на болен, вероятно по механизма на външните покривки.(21;93;122)

При Ку-треската съществуват природни огнища (природноогнищна ендемична зооноза). От дивите животни чрез кърлежите заразата преминава върху домашните животни и птици, при което се оформят вторични, антропургични огнища с висок лоймопотенциал. Домашните

животни и птици са основни източници на зараза за човека. (112;134;156; 157) В местата, където има активни природни огнища на Ку-треска епидемичния процес протича като ендемия. При липса на природно огнище заболяемост сред хората може да възникне в случай на контакт с болно животно или използване на инфектирани животински продукти. При тези условия заболяемостта се ограничава в спорадични случаи. (13;114; 170;189;198;203;206;217)

От Ку-треска боледуват работници от месната, млечната и кожарската промишленост, животновъди, селскостопански работници, кланични работници, медицински работници от вирусологични лаборатории, работещи с Ку-треска, ветеринарни лекари. (13;205)

Поради значителната издръжливост на причинителите се наблюдава широко „разсейване” на инфекцията извън пределите на ендемичните огнища чрез заразени кожи, вълна, месо, слама, фураж, млечни произведения. (13;205;217)

Заболяването няма ясно изразена сезонност. В селскостопанските райони повишение на заболяемостта може да се наблюдава през пролетта, когато се раждат малките и през есента по време на масовото клане на животните.

Ку-треската се разпространява основно спорадично, но са възможни и епидемични избухвания. Типовете епидемии са: 1. Кланични епидемии. Обхващат работещите в кланици. Епидемичния процес не е с голяма интензивност. 2. Лабораторни епидемии. Заболява медицинския персонал, работещ с *C. burnetii*. 3. Обдукционни епидемии, засягащи лица, които извършват аутопсии. 4. Хранителни епидемии. Интензивността на епидемичния процес и броят на заболелите зависят от консумирания хранителен продукт и неговото количество. Голям относителен дял във възрастовата структура при хранителните епидемии имат децата - главен потребител на мляко и млечни продукти. 5. Прахови епидемии. При тях се наблюдава по-голяма интензивност на епидемичния процес, с повече

заболели поради лесния механизъм на заразяване. Наблюдавани са големи епидемии при вършитба, ношуване в плевни, обработка на вълна, военни епидемии, в животновъдни комплекси. (153;172;203;208)

6. КЛИНИЧНА КАРТИНА. ДИАГНОСТКА.

Клиничното протичане на Ку-треската се отличава с голямо разнообразие - от безсимптомно протичане до заболявания с летален изход. По своя ход тя се разделя на остра и хронична. В около 60% от случаите е налице безсимптомно протичане. В останалите 40% клинично проявени случаи най-често се наблюдава самоограничаващо се фебрилно заболяване или първична атипична пневмония и грануломатозен хепатит. (20;125;201;217)

Хоспитализираните пациенти са около 2% от инфектираните. Инкубационният период е между 3 и 30, средно 19 дни. В някои случаи началото на заболяването е с продроми - отпадналост, безапетитие, субфебрилна температура. В повечето случаи обаче болестта започва внезапно с втрисане, повишена температура до 39-40⁰ С, главоболие, болки по мускулите. Продължителността на трескавия период се колебае от 2 дни до 3-6 седмици, средно 7-10 дни. Температурната крива често е с неправилен тип, рядко с ремисии и температурни пикове. Понижаването на температурата обикновено е литично. (18;44;198)

Главоболието има челна и слепоочна локализация. Наблюдават се ретробулбарни болки. Заболелите се оплакват от обща слабост, безсъние, но общото състояние остава сравнително добро. Конюнктивите са иницирани, лицето, шията и гърлото са хиперемирани. При 4-7 % от болните към 13-я ден се появява розеолен или полиморфен обрив по гърдите, корема и гърба, който рядко става петехиален. При леката клинична форма на протичане може да се наблюдава ринит, зачервено гърло и тонзили, умерена кашлица. Пневмонията е специфично поражение и има водещо значение в клиничната картина. Честотата на случаите с

пневмония може да достигне 10-15 %. Пневмоничният процес може да се прояви не само при аерогенно заразяване, но и при други механизми на заразяване. Към 3-4 ден болните имат болки зад гръдната кост, бодежи в гърдите, появява се кашлица с отделяне на слузни храчки, понякога примесени с кръв. Физикалната находка е оскъдна - най-често сухи хрипове по време на инспириум, некорелираща с богатата рентгенова находка (перихилусно или в долните дялове едностранно или двустранно се откриват единични или множествени малки облаковидни сенки). Нерядко се намира плеврален излив. Леталитетът е под 3% , най- често при пациенти със съпътстващи заболявания на белите дробове и сърцето. (43; 51;52;74; 95;171;173)

При леките случаи се откриват само функционални сърдечно-съдови промени - брадикардия, глухи сърдечни тонове, силен систоличен шум на върха, хипотония. Описват се обаче и тежки варианти, при които се развиват ендо-, мио-, и перикардит. ЕКГ показва миокардни и коронарни смущения. (43;44;56;171)

Стомашно-чревните промени са нехарактерни. Езикът е обложен с белезникав налеп. Някои болни се оплакват от болки в епигастриума, гадене, повръщане, диария. При 50- 80 % от болните през целия фебрилен период са налице хепато- и спленомегалия. Хепатитът, причинен от *S.burnetii* се проявява с два до три пъти повишаване активността на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза.

Нервната система е значително засегната при тежките форми. Болните са вяли, потиснати, сънливи или неспокойни, възбудени, страдат от безсъние. Появяват се радикулитни и полиневритни болки. Може да се развие менингоорадикуларен синдром, както и огнищна симптоматика- пареза на гълтането, ларингеални парализи със смущения в говора. Описани са и психози. (20;22;43;44;51;95;171)

Инфекцията с *S. burnetii* при бременни жени и животни води до сериозни увреждания. В ендемични за Ку-треска райони тя причинява

повече проблеми на бременността, отколкото включените в акронима TORCH патогени: Toxoplasmosa, Other (Listeria, хепатит В, СПИН), Rubella virus, Cytomegalovirus и Herpes virus. Инфекцията протича под двете форми на болестта - първична (остра) Ку-треска и хронична. Хроничната най-често е резултат на реактивиране от бременността на „латентна инфекция”. Клиничните изяви на Ку-треската и при двете форми са най-често грипоподобна треска, атипична пневмония, промени в тромбоцитния ред. При 70% от серологично положителните за Ку-треска жени бременността протича с тежки последици - аборти, недоразвитост на плода, преждевременно раждане, вътрематочна смърт, смърт на плода наскоро след раждане. Причина за това са тежките изменения в плацентата и плода, предизвикани от коксиелата - големи некротични участъци и изобилие на *S. burnetii*. Само в около 1/3 от случаите бременността завършва благоприятно. (43;61;65;66;93;140;161;162;171;186;199;204)

Ку-треска при деца се наблюдава рядко. Въпреки, че цялата територия на България е ендемична за Ку-треска, заболяването при деца се диагностицира рядко. В повечето случаи Ку-треската при децата протича безсимптомно или с по-лека клиника. Клинично проявената Ку-треска при децата е 33%. Недиагностицирането и нелечението ѝ при децата води до същите последици както при възрастните - ендокардити, остеомиелити и др.

Заразяването на децата с *S. burnetii*, освен по аерогенен път се осъществява и по други механизми. Холандски автори обсъждат възможността за вътрематочно инфектиране на плода, заразяването му по време на раждане и при кърмене от болна от Ку-треска майка. Голяма опасност за децата са домашните любимци - котки и кучета, особено котките, раждащи или наскоро след раждане, а също и малките новородени животни. Описани са взривове от Ку-треска със засягане на деца, с източник на инфекция болни котки, родили в жилищни помещения. Проучванията показват, че 16% от градските котки в Япония са носители на

коксиелата, в Канада този относителен дял е 24%, а при котки в град София откритото носителство е около 30%.(22;43;205;206;207;208)

Най-честите клинични форми на острата Ку-треска в детската възраст са самоограничаващата се треска и пневмонията. Острата Ку-треска може да протече и като менингит, хепатит, хемолитично - уремичен синдром. В ендемичните за Ку-треска региони, при деца с енцефалит, трябва да се има предвид и тази инфекция в диференциално-диагностичен план.(22;43;139)

Клиничните изяви на хроничната Ку-треска са: ендокардит -до 60-70% хронични инфекции при бременност, инфекции на кръвоносните съдове (трансплантанти, аневризми, тромбози), на костите и ставите, хроничен хепатит, хронични белодробни инфекции и инфекции на други органи. Доказано е, че *S. burnetii* е един от етиологичните причинители на синдрома на хроничната умора. Според австралийски и английски автори, след преболедуване от първична Ку-треска хронификация се наблюдава при значителна част от преболедувалите - от 20 до 64%. (43;51;56)

Някои европейски автори считат, че хроничната Ку-треска е значително по-рядко явление - при 5-10% от преболедувалите от остра Ку-треска и е с по-малка продължителност - от 6м. до 1 година.(95;171;217)

В детската възраст хроничната Ку-треска протича като ендокардит и/или като рекурентни остеомиелити и остеоартикуларни инфекции. В нашата страна малко се говори за Ку-треската в детска възраст. Но децата също се инфектират от тази инфекция. По време на голямата епидемия в гр. Панагюрище през 1993г. положителните за Ку-треска деца от 0 до 6-годишна възраст, лекувани в болница са били 19,12% от всички положителни от всички възрасти. (22;29;43)

Реконвалесцентният период протича с астения, главоболие, изпотяване, намалена работоспособност. При 1-5 % от болните след 4-16-дневен апиретичен период се появяват рецидиви. Имунитетът е нестерилен и микроорганизмът персистира в хазяина продължително време.

Сроковете за хронифициране на Ку-треската варират от месеци при бременни до 1-3 години при болни с валвопатии, съдови протези и аневризми, а в отделни случаи до 20 години. (22;56;199;204)

Клинико-лабораторните промени най-често се проявяват с левкопения, олевяване, еозинопения и тромбоцитопения. При тежките случаи е налице левкоцитоза. СУЕ е умерено увеличена.

Лабораторните находки са неспецифични: анемия, тромбоцитопения, левкоцитоза, повишени чернодробни ензими, хипергама-глобулинемия.

При Ку-треската се описват множество клинични форми-грипоподобна, септична, бронхопневмонична, псевдобруцелозна, неврологична, латентна, а по тежест - тежки, средно тежки, леки, дори фрустни. Клиничната диагностика на Ку-треската е трудна. Често се поставя диагноза коремен тиф, грип, остър катар на горните дихателни пътища, пневмония, аниктерична лептоспироза и други заболявания. Отсъствието на признаци, характерни само за Ку-треска, не дава възможност с точност да се постави правилна клинична диагноза, затова решаващо значение имат лабораторните изследвания - микробиологични и серологични. (20;43;44;74)

C. burnetii е високо - инфекциозен агент, затова всички дейности по обработка на инфектиран материал и култивиране на коксиелите трябва да се извършват в специализирани лаборатории със съблюдаване на всички мерки за безопасност. За лабораторни изследвания се използват различни материали: кърлежи от всички видове и фази на развитие, кръв, плазма, серум - преди започване на антибиотичната терапия, непреварено мляко, биопсични материали от различни органи, плаценти и органи от абортирани или мъртвородени животински или човешки фетуси, отстранени сърдечни клапи, аневризми, съдови присадки, трупни органи от домашни и диви животни и хора, прах от кошари и обори.

Методите на изследване и диагностика могат да бъдат систематизирани по следния начин:

✓ Микробиологично изследване - Метод за изолиране и култивиране на *C. burnetii*. За коксиелна изолация се използват кокоши ембриони, пилешки ембрионални фибробласти, морски свинчета, бели мишки, хамстери. В кокошите ембриони коксиелите се натрупват в жълтъчната торбичка. Лабораторните животни след инокулирането им с коксиела повишават температура за 2 до 4 дни. Този метод за изолация и култивиране е бавен, поради което диагностичното му използване е ограничено. (59;95;142)

✓ Светлинно-микроскопски метод. Използват се отпечатьци от различни инфектирани материали, които се оцветяват директно по методите на Романовски-Гимза и Gimenez.

✓ Имунологични методи за откриване на антитела срещу *C. burnetii* или техните антигени. Диагнозата „Остра Ку-треска” се потвърждава при наличие на антитела от клас IgM още в първите дни на болестта и втора серумна проба след 10-20 дни с 4-кратно нарастване на титъра антитела. Диагнозата „Хронична Ку-треска” се доказва при наличие на високи титри антитела срещу двете фази на *C. burnetii* с превалиране на антителата срещу I-во фазния коксиелозен антиген. Най-често използваните серологични реакции за доказване на *C. burnetii* са микроимунофлуоресцентния (МИФ) тест, ензим-свързания имуносорбентен тест (ELISA) и имунофлуоресцентния хемоцитен тест. Използват се също реакция за свързване на комплемента (РСК), реакция микроаглутинация (РМА), реакция неутрализация и Western blot (WB). (95;145;209;212)

Най-широко приложение намира РСК. Използва се антиген във II-ра фаза, понеже с него реакцията се позитивира по-рано - към 7-8-ия ден. РСК с I фаза се позитивира след 30-ия ден. За минимален диагностичен титър се приема 1:8 - 1:16. (19;22;23;155)

Използва се и РА, която е високоспецифична. Извършва се с добре пречистен корпускулярен антиген. Позитивира се при 50% от болните още

в края на първата седмица, важен момент за своевременната диагноза. Диагностичните титри при нея са в границите 1:8 - 1:16. Тя може да се извърши и в капилярки с помощта на оцветен с хематоксилин антиген и затова се нарича реакция капилярна аглутинация (РКА). Друг вариант на РА е реакция микроскопска аглутинация (РМА) в няколко модификации.

Реакция неутрализация (РН) е подобна на РН на токсина при другите рикетсиози. (23;145;155;212;214;216)

✓ Съществуват още радиоизотопни преципитационни проби (РИПП), имунофлуоресцентен метод за доказване на антитела в серума на болния с помощта на антивидов флуоресциращ серум. Прекият флуоресцентен метод, самостоятелно или в комбинация с други методи, може да се използва и като бърз метод за доказване на *S. burnetii* в кръвни натривки от болните. Коксиелите се откриват адсорбирани върху еритроцитите. Методът може да се комбинира с предварително инжектиране на бели мишки с кръв от болен, които след 48 - 120 часа се изследват с ИФМ и отпечатъкови препарати от слезката. (12;19;145; 209;216)

Кожният тест за Ку-треска е с ограничено диагностично приложение, използва се при провеждане на мащабни епидемиологични проучвания, както и за предварителен подбор на индивидите, подлежащи на имунизация.

Серологичната диагностика се сблъсква с някои трудности - висок процент на серопозитивност сред населението, свързан с безсимптомното протичане на голяма част от инфекциите, продължителното наличие - с години - на специфични антитела, понякога и във високи титри. Проявява се и кръстосана реактивност с антигените на микроорганизми, предизвикващи сходни заболявания - легионели, хламидии и бартонели, или при наличие на високи концентрации на ревматоиден фактор. (155; 190;212)

✓ Генетични методи за детекция и анализ на *S. burnetii*

Първият генетичен метод, въведен за откриване на *S. burnetii* в различни клинични и лабораторни материали е нуклеиново - киселинната хибридизация с изотопно и нерадиоактивно маркирани ДНК - сонди. По-късно успешно бе въведена и полимеразната верижна реакция (PCR), която се утвърди като високо - чувствителна и специфична техника за доказване на *S. burnetii* в клиничен материал. Техниката позволява и количествена оценка на инфекцията. (19;23;64;145;202;209;214)

- **Лечението на Ку-треската** е съобразено с клиничните форми на заболяването. Острите форми на заболяването много често търпят спонтанно обратно развитие. Когато етиологичната диагноза се постави своевременно се започва лечение с тетрациклинови препарати. При възрастните антибиотик на избор е доксициклинът. Курсът на лечение продължава 2-3 седмици. Остра форма на Ку-треска по време на бременност се лекува с рифампицин или триметоприм-кометоксазол. При лечение на деца до 8-10 годишна възраст с остра Ку-треска доксициклина се избягва и се прилагат рифампицин и еритромицин. Лечението на хроничната Ку-треска е трудно и продължително. При развитие на Ку-ендокардит и другите хронични форми лечението може да продължи от три години до края на живота. При тежките случаи се налага насочено патогенетично лечение срещу интоксикацията, сърдечно-съдовата слабост, съдовата чупливост белодробните и мозъчните промени. (22;52;74;131;171;173;214)

7. ПРОФИЛАКТИКА И БОРБА

Основният принцип в борбата с Ку-треската е провеждането на мероприятия по отношение на всички звена на епидемичната верига. Необходимо е да се извърши задълбочен анализ и щателно да се проучи зоопаразитния, эпизоотичния и епидемиологичен статус на дадения район.

Профилактичните мероприятия по отношение на източника на инфекция се осъществяват главно от ветеринарните служби - да се изяснят местните природни огнища - техният тип, структура и граници. Ликвидирането на природните огнища е сложен въпрос и по настоящем не може да бъде решен. Най-рационалният начин е унищожаването на кърлежите - основния резервоар и преносител на инфекцията чрез използване на химически инсектициди, а при навлизане на хора в природни огнища да се използват лични предпазни средства. Да се ограничи контакта на домашните животни с природните огнища - да се пасат на специални пасища и да се извършва дезинсекция. Да не се допускат в стадата животни от ендемични райони, а ако това е необходимо да става след 30 дневен карантинен период и серологични изследвания. В случай на проява на клинични признаци на Ку-треска (аборти, преждевременни раждания, пневмонии) болните животни се изолират и се извършват серологични изследвания. Забранява се извеждането на болни животни извън стопанството. В помещенията, където са изолирани болните животни и раждат своите малки се провежда текуща дезинфекция. На изхода на помещението, където се отглеждат такива животни се поставят изтривалки пропити с дезинфекционен разтвор.

Хранителните продукти от животни болни от Ку-треска - като фактор за предаване на инфекцията - се използват само след задължителна термична обработка според указанията на ветеринарния и санитарен контрол. Най-голямо значение имат млякото и млечните продукти, които се явяват добра среда за развитие на коксиелите.

Персоналът от млечна, кожарска, местна промишленост, от кланици и животновъдни ферми да спазва мерките за индивидуална защита - носене на специално работно облекло, гумени обувки, марлени маски, защитни очила, ръкавици. В работните помещения да се извършва системна профилактична дезинфекция.

Да се осигурява постоянна епидемиологична информация между здравните органи и ветеринарномедицинските служби за профилактика на Ку-треската. (34;35;103;104;112;146;181;217)

8. СПЕЦИФИЧНА ИМУНОПРОФИЛАКТИКА

Съществен момент при превенцията и контрола на всяка инфекциозна болест са възможностите за прилагане на специфична профилактика. Досега по отношение на Ку-треската - за човека и животните - са известни и са прилагани следните видове ваксини: * Жива ваксина от вариант П-44 на щам Grita на *S. burnetii* със силно редуцирана вирулентност и запазена имуногенност; *Високо пречистена корпускуларна ваксина на щам Henzerling от фаза 1 инактивирана с формалин - такава е регистрираната в Австралия Q-vax; (62;116;118) *Ацелуларна разтворима ваксина получена чрез екстракция на 1-во фазния антиген на *S. burnetii* чрез трихлороцетна киселина. Тази ваксина е показала добра ефективност и по-малка реактивност при ваксинираните. Използвана е успешно при хора и животни в Словакия; (92) * Ацелуларна разтворима ваксина получена чрез обработка на *S. burnetii* с хлороформ-метанол; * Използваната в Русия суха жива ваксина от щам М-44 на *S. burnetii*. Българският опит с тази ваксина показва добра защита срещу Ку-треска след използването ѝ. Експериментални проучвания на опитни животни, обаче показаха, че при морски свинчета тя предизвиква леки увреждания на вътрешните органи, а в мишки ваксиналният щам може да персистира в три генерации. Поради това не се използва у нас. Имунизацията на животни с ваксини изготвени от фаза 2 на *S. burnetii* е показала способност да предотвратява аборти в животните, но не и трансмисията на причинителя към хората. (62;220) Изобретение на Санкт-Петербургския научно-изследователски институт по епидемиология и микробиология на името на Пастър е представената нова инактивирана ваксина против Ку-треска, която съдържа три ингредиента: корпускулярен

антиген щам Луга-1 на *C. burnetii*; корпускулярен антиген щам Луга-1 на *C. burnetii*, обработен с хлороформ и метанол и екстракт от корпускулярен антиген на *C. burnetii* щам Луга-1, получен чрез обработка с трихлороцетна киселина. Изобретението позволява да се получи висока устойчивост при имунизирани по отношение на причинителя на Ку-треската, при използвани минимални дози на ingredientите, което обезпечава най-голяма имунобиологична безопасност. *От български автори са създадени два вида ваксини - комбинирана и дезинтегрирана, с добра имуногенност и слаба реактогенност в сравнение с други ваксини. В ендемични огнища се прилага комбинирана жива ваксина против бруцелоза и Ку-треска. Преваксиналният скрининг е необходим и включва анамнеза, кожен тест и серология. Ваксината се прави само ако няма анамнеза за заболяване от Ку-треска или ваксинация и кръвният или кожният тест са отрицателни, тъй като хора, които са били предварително заразени с *C. burnetii* могат да развият тежки реакции в областта на инжектиране на ваксината. В Австралия ваксината срещу Ку-треска е задължителна за работещите в сектори, в които се отглеждат животни или се обработват техни продукти.

Фаза 1 ваксините са показали от 100 до 300 пъти по-голяма ефикасност от фаза 2 ваксините. (Ormsbee 1964) (62;116;118;120;220)

II. КРИМСКА-КОНГО ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА

1. ДЕФИНИЦИЯ

Кримската-Конго хеморагична треска е остро инфекциозно заболяване, характеризиращо се с рязко изразени токсични прояви, хеморагичен синдром с кръвоизливи от различни органи вкл. кожата и лигавиците, увреждане на сърдечно-съдовата и централната нервна система, тежко протичане и висок леталитет. Кримската-Конго хеморагична треска е зооноза. Източник/резервоар на инфекция са диви и домашни животни и кърлежи от рода *Ixodes*. Предава се по трансмисивен път при ухапване от кърлежите *Nyaloma marginatum*, *N. plumbeum*, *Rhipicephalus bursa*, *Ixodes ricinus*. Предава се и при директен контакт с болния. Нерядко възникват вътреболнични инфекции с източник на зараза болния човек. Най-често се засягат селскостопански и здравни работници. Заболяването е разпространено в Европа, Азия и Африка. Причинява се от Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. (2;24;32;191)(табл.1)

Таблица 1. **Арбовируси с епидемиологична значимост за човека**

Семейство	Род	Видове с епидемиологична и социална значимост	Вектори	Болести
Asfarviridae	Asfivirus	Вирус на африканска чума по свинете	Кърлежи	Вирусен енцефалит; Вирусна хеморагична треска
Bunyaviridae	Nairovirus	Вирус на Кримската-Конго хеморагична треска	Кърлежи	Вирусна хеморагична треска
Bunyaviridae	Orthobunyavirus	Anopheles A virus, Anopheles B virus, вирус на Калифорнийски вирусен енцефалит	Комари	Вирусен енцефалит

Семейство	Род	Видове с епидемиологична и социална значимост	Вектори	Болести
Bunyaviridae	Phlebovirus	Rift Valley вирус по свинете (хеморагична треска на долината Рифт), Неаполитански вирус, Сицилиански вирус, Тоскана вирус	Комари (<i>Aedes</i> spp., <i>Culex</i> spp., <i>Phlebotomus</i> spp.)	Вирусен енцефалит, Вирусна хеморагична треска
Bunyaviridae	Uukuvirus	Vakou вирус, Kaisodi вирус, Marputta вирус, Найроби вирусна болест по овцете, Turlock вирус	Кърлежи	Вирусен енцефалит, Вирусна хеморагична треска
Flaviviridae	Flavivirus	Louping ill вирус (Шотландски енцефалит), Powassan вирус (енцефалит Повасан), вирус на кърлежов енцефалит	Кърлежи (<i>Ixodes</i> spp.)	Вирусен енцефалит
Flaviviridae	Flavivirus	вирус на хеморагична треска денга, вирус на Японски енцефалит, вирус на енцефалит Murray Valley (Австралийски енцефалит), вирус на St. Louis енцефалит (енцефалит Сен Луи), вирус на Западнотилски енцефалит, вирус на жълтата треска	Комари	Вирусен енцефалит, Вирусна хеморагична треска
Reoviridae	Coltivirus	Colorado tick fever virus (Вирусна треска Колорадо) вирус на кърлежова треска по свинете Colorado	Кърлежи	Вирусна хеморагична треска
Reoviridae	Orbivirus	Вирус на Африканска чума по конете, вирус на болестта син език, вирус на епизоотична хеморагична болест	Комари (<i>Culicoides</i> spp.)	Вирусен енцефалит
Togaviridae	Alphavirus	вирус на хеморагична треска Чикунгуя, вирус на източен американски конски енцефаломиелит, O'nyong'nyong вирус (вирусна треска О'ньонг ньонг), вирус на Ross River (вирусна треска Рос Ривър), Semliki Forest вирус (вирусна треска Семлики), вирус на Венецуелски конски енцефаломиелит, вирус на Western (западен американски конски енцефаломиелит)	Комари	Вирусен енцефалит, артрит

2. ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

Заболявания, със сходна клинична картина на ККХТ са описани от Джурджани, сподвижник на Абу-Али-Ибн-Сина в средна Азия през XII век, като ги свързва с ухапване от кърлежи.

В съвременната история заболяването е наблюдавано през юни, юли и август 1944г. в степите на полуостров Крим сред косачи, съветски военни и немски военнопленници като епидемични взривове от неизвестно до тогава заболяване, протичащо с треска, токсични и хеморагични прояви и висок леталитет. Описани са 200 случая, които М. П. Чумаков обособява като самостоятелна нозологична единица. Той описва болестта като Кримска хеморагична треска. Вирусната етиология на Кримската хеморагична треска е доказана през 1945г., а вирусът е изолиран от същия автор през 1967г. от заразени новородени мишлета. По същото време в средноазиатските републики е изучено подобно заболяване, наречено узбекистанска хеморагична треска. През 1956г. причинителят на заболяването е изолиран в Конго, а заболяването е наречено Конго хеморагична треска. По-късно вирусът е изолиран в Пакистан (Хазара вирус) и Русия. Установено е чрез кръстосани вирусологични и серологични изследвания, че случаите в Азия, Африка и Европа се предизвикват от един и същ вирус и заболяването е наречено Конго-Кримска хеморагична треска. Днес е приета нозологичната еднаквост на заболяванията, причинени от трите вируса. Израз на това е препоръката на техническия комитет на СЗО през 1985г. болестта да се нарича Кримска- Конго хеморагична треска. Много случаи са съобщени от други региони на света - Саудитска Арабия, Уганда, Заир, европейската част на Русия, южна Африка. (32;33;42;50;71;72;73;75;130;137;193)

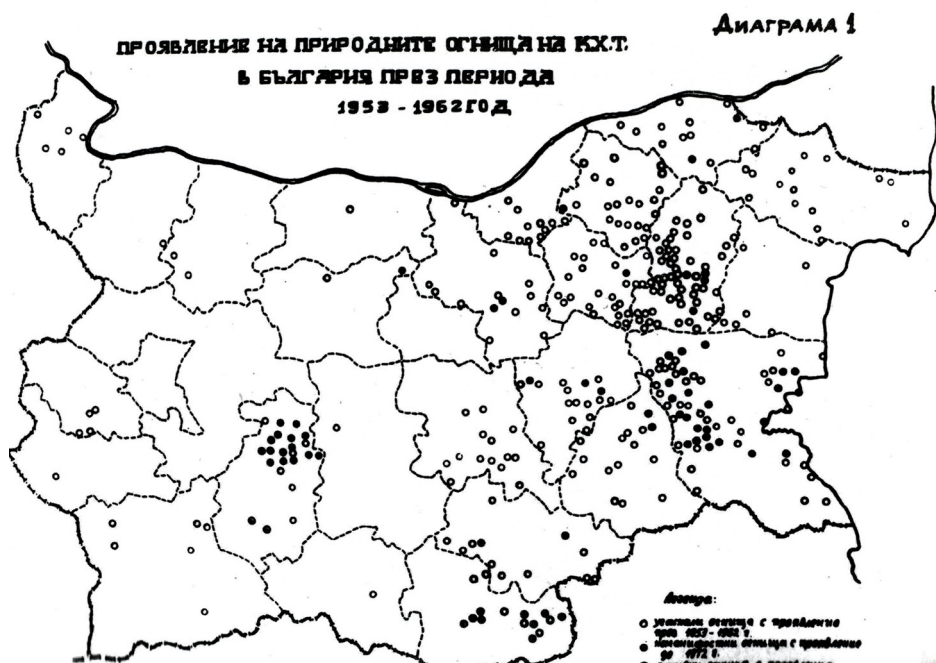
Първият случай на Кримска хеморагична треска в България е наблюдаван от М.Ю. Неклюдов в Старозагорски окръг през 1952г. (36;37; 38) През 1953г. П. Миронов ретроспективно установява наличието на Кримска хеморагична треска в Бургаски окръг, като случаи са

наблюдавани още 1946г. П. Вербев (1957г.) нарича Кримската хеморагична треска у нас българска хеморагична треска. У нас С. Василенко успява да изолира вируса от болен човек през 1968г., а също и от кърлежите *Rhipicephalus sanguineus* и *Ixodes ricinus* (1976). (30;31;32)

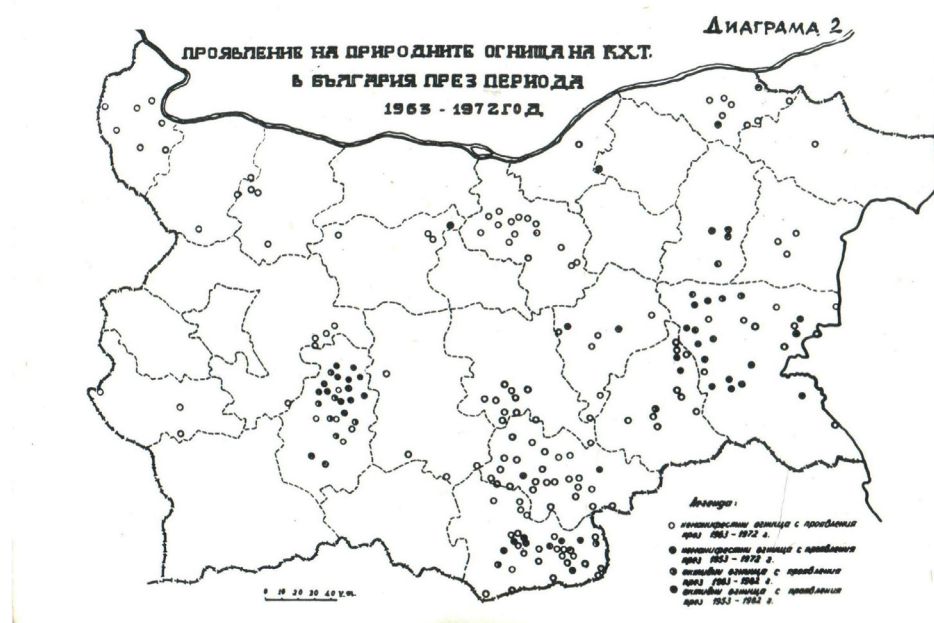
ККХТ е ендемична за България, като най-засегнатите райони са Шумен, Бургас, Пазарджик, Хасково, Кърджали, Велико Търново, Стара Загора, Ямбол.

През 80-те и 90-те години в България по проблема работят Г. Кебеджиев, П.Георгиев и В. Монеv. Вследствие на това е съставен кадастър на природните огнища на Кримска хеморагична треска в България на Г. Кебеджиев за периода 1953-1982г. и кадастър на природните огнища на Кримска хеморагична треска в България на В. Монеv с формиране на природноогнищни зони (ПОЗ). (карти 1,2,3 и 4)

Карта 1. ККХТ в България (1953-1962)



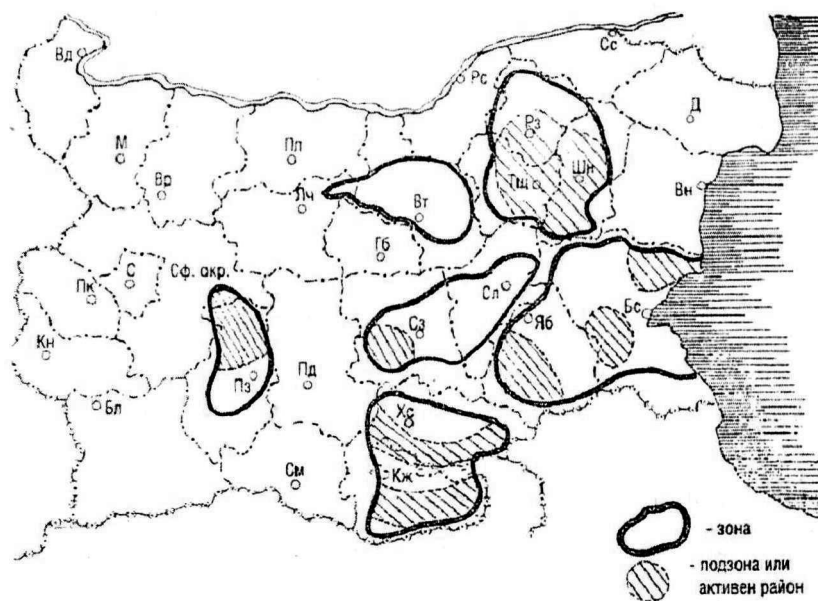
Карта 2. ККХТ в България (1963-1972)



Карта 3. ККХТ в България (1973-1982)



Карта 4. Природноогнищни зони (ПОЗ) на ККХТ в България



Направените от Проф. И. Христова и сътр. от НЦЗПБ в България проучвания, публикувани 2012г. върху домашни животни от ендемично огнище - района на гр. Айтос (селата Тополица и Карагеоргиево) и изследваните серумни проби от общо 392 животни - крави, овце, магарета и кози показват следните резултати: ИгГ антитела срещу вируса на ККХТ са доказани средно при 72% от изследваните домашни животни (282/ 392). При овцете този процент е най-висок - 74%, а най-нисък при магаретата - 50%. Анализът на данните за възрастовата структура на изследваните животни показва, че около половината от животните на възраст до една година вече са имали среща с вируса на ККХТ, като след 2-годишната им възраст процентът на серологично положителните нараства над 80%. (17; 53;109)

През последното десетилетие голям брой случаи и природни огнища са регистрирани в други страни от региона - Албания, Косово, Турция, Украйна и Югозападните райони на Русия. (89;98;106;129;149)

През м. юни 2008г. е регистриран случай на ККХТ в Гърция - жена ухапана от кърлеж, работеща в селското стопанство до град Комотина, Североизточна Гърция. В ход са сероепидемиологични изследвания за

вируса на ККХТ сред хора и животни в Северна Гърция. По този повод експерти по ККХТ са поканени от ECDC да се консултират относно предприемане на конкретни мерки за реагиране по отношение на ККХТ на европейско ниво. (102;210)

В Гърция през периода 1981-1988г. е проведено сероепидемиологично проучване сред 3388 селски жители от цялата страна, при което се установяват 1 % с антитела с вируса на ККХТ. Повече от 400 случая с ККХТ са показали отрицателни резултати за вируса, което се дължи на непатогенния щам AP-92, а не на патогенния щам Balkan. (102; 210)

През последното десетилетие огнища на ККХТ са наблюдавани в Албания (2001г., 2003г.), Косово (2001г.). (89;98;106;149)

Първите случаи на ККХТ в Турция са регистрирани през 2002г., но серологични доказателства за тази инфекция сред хората (от 1 100 изследвани лица - 2,4 % положителни датират от 1970г.). От 2003г. случаите на ККХТ в Турция се увеличават като за периода 2002г. - 2008г. са съобщени 4 400 лабораторно потвърдени случаи, главно сред жители на селски райони в Северен, Централен и Североизточен район на Анадола. (123;129;147)

След 27 години отсъствие на инфекцията сред хора в Руската федерация, тя се появява отново през 1999г. в районите на Краснодар, Ставропол, Астрахан. Между 2000-2009г. повече от 1300 случая на ККХТ при хора са диагностицирани в Руската федерация, като смъртността достига 3,2 ‰ за периода 2002 - 2007г. (40;177)

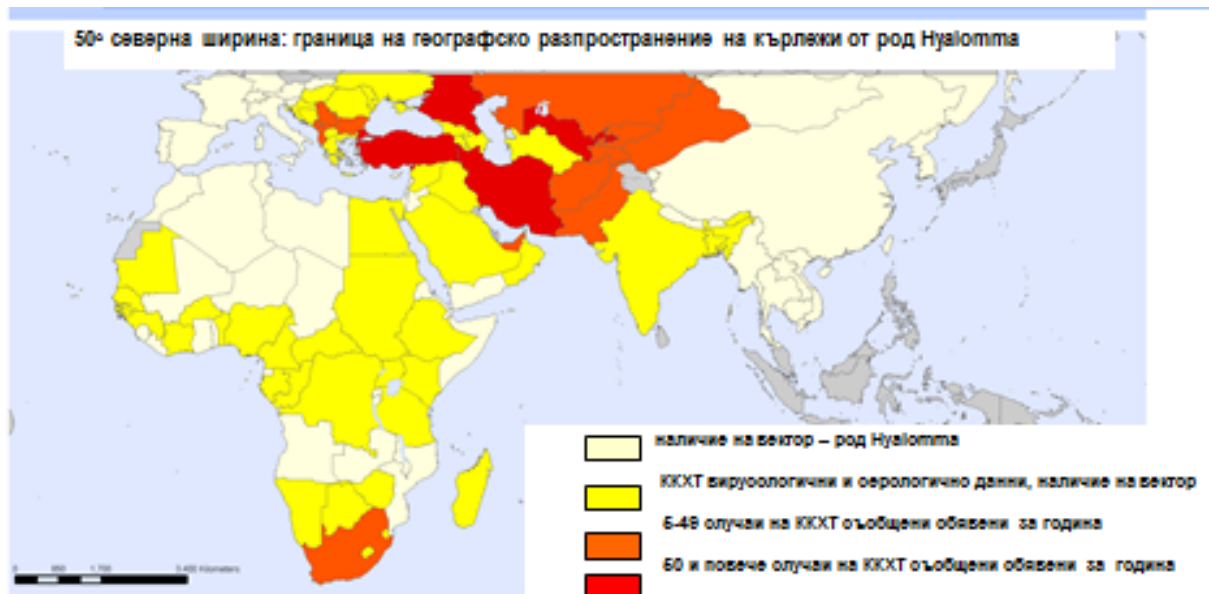
През 2009г. случаи на ККХТ са съобщени от Грузия, Казахстан, Иран и Пакистан. (57;123;136;143;197)

Появата на ККХТ в Югоизточна Европа и съседните на България страни се дължи на климатичните и екологичните промени, както и на влиянието на антропогенния фактор - промените в селското стопанство, ловните дейности, както и движението на животните, съответно и на

кърлежовите популации. Географското разпространение на ККХТ съвпада с това на кърлежите *Nyalomma*. *Nyalomma marginatum* се явява основен резервоар и преносител на вируса на ККХТ в Европа - Албания, България, Кипър, Гърция, Франция, Италия, Косово, Португалия, Молдова, Румъния, Сърбия, Турция, Испания и Украйна. Този вид кърлеж е открит за първи път в Холандия и Южна Германия през 2006г. (49;55;174;191)

Имайки предвид широкото разпространение на вектора, многобройните животни, които се явяват източници на инфекцията, както и благоприятните климатични и екологични условия в няколко европейски страни от басейна на Средиземно море, прогностично могат да се очакват нови случаи в бъдеще. Поради това, че основния вектор от род *Nyalomma* има географско разпространение до 50⁰ северна ширина, ареала на разпространение на ККХТ в Северното полукълбо съвпада с гореспоменатата географска ширина. (Карта 5)

Карта 5. Географско разпространение на ККХТ



3. ЕТИОЛОГИЯ

Кримската-Конго хеморагична треска се причинява от вирус- *Crieman-Congo haemorrhagic fever virus*, от род *Nairovirus*, сем. *Bunyaviridae.*, отнасящ се към арбовирусите, екологично свързан с кърлежовите популации. Международният комитет по таксономия на вирусите обособява семейство *Bunyaviridae* в 1975г. В него са включени голяма група серологично родствени вируси, пренасяни с членестоноги, със сходна морфология и морфогенеза. Арбовирусната серологична група *Bunyamvera* преминава в род *Bunyavirus*, а вирус *Bunyamvera* е определен за прототипен. (табл.1) В семейството са включени над 300 вируса, но не всички попадат в шестте рода. Неопределените буниавируси са класифицирани в отделни серогрупи.(72) Разпределението на вирусите на родове е на базата на консервативната им нуклеотидна последователност, големината на генома и геномната организация, докато групите и комплексите във всеки род се определят главно по серологични белези. Антителата, насочени към нуклеокапсидния протеин (NP), и двата обвивъчни гликопротеина G1 и G2 са с различна степен на кръстосана реактивност, доколкото NP-протеинът е по-консервативен от гликопротеините. Серологичните тестове с нуклеокапсидния антиген показват значителна кръстосана реактивност на вирусите вътре в серологичните групи, докато тестовете с гликопротеинните антигени са вирус-специфични и служат за разграничаване на близкородствени вируси. За буниавирусите е характерно, че се реплицират в цитоплазмата на клетките и узряват в апарата на Голджи. Прикрепянето и навлизането на вируса в клетката се извършва посредством гликопротеина G1 и/или G2 към неидентифицирани клетъчни рецептори. Навлизането в клетката и освобождаването на трите нуклеокапсида става чрез ендоцитоза и фузия на вирусната обвивка с ендозомната мембрана. След събличането се извършва първична транскрипция на (-) РНК до и РНК с помощта на клетъчни праймери и РНК зависимата РНК полимераза. Транскрипцията се

последва от трансляция на протеините, кодирани от сегментите L, M, и S, и репликация чрез синтез на пълни копия (+) РНК, които служат като междинни репликативи за (-) РНК. Следва продължителна трансляция и РНК репликация. (2;67;68;69;85;86;138;166;177;225)

Репликацията на буниавирусите се отличава с двупосочна кодираща стратегия, при която се синтезират (+)РНК като матрица за синтез на (-) РНК, а от друга страна, се синтезират (+) и РНК, на които се транслират структурните и неструктурните протеини. Новосинтезираните L, M, и S геномни сегменти, РНК зависимата РНК полимераза, N-протеинът и G1 и G2 протеините се придвижват по телцата на Голджи, където се извършва първоначалното сглобяване на нуклео-капсидите. Този процес се последва от гликозилиране на G1 и G2 и събиране на вирионите чрез пъпкуване през мембраните на Голджи. Мехурчетата, съдържащи вирионите, се транспортират до клетъчната мембрана, където се извършва фузия между тяхната и плазмената мембрана и освобождаване на вирионите в междуклетъчното пространство (екзоцитоза). (10;58;68;177;225)

ККХТ вирусът принадлежи към род *Nairovirus* на семейство *Bunyaviridae*. Сферичен, с диаметър 80-120 nm, има липопротеинна обвивка с израстъци. Притежава едноверижна (-) РНК в три сегмента - L, M и S. Има три структурни белтъка и ензим полимераза, кодиран от L сегмента. Гликопротеините GN и GC, обозначавани като G1 и G2, се кодират от средния M фрагмент, а нуклеокапсидният протеин N се кодира от S фрагмента на РНК. (2;10;67;68;69;77;85;86;138;166;177;178)

Научните проучвания на база събраните данни и резултати в световен мащаб разделят ККХТ-вирусите в седем генетично различни субгрупи: Африка 1 (Сенегал), Африка 2 (Демократична Република Конго и Република Южна Африка), Африка 3 (западна и южна Африка), Европа 1 (Русия, Турция, България, Косово и Албания), Европа 2 (Гърция), Азия 1 (Среден Изток, Пакистан и Иран) и Азия 2 (Китай, Узбекистан,

Таджикистан и Казахстан). (57;63;73;94;123;127;130;136;177;183;184;215; 218;219;221;223;224)

Проф. И. Христова и сътр. от НЦЗПБ проучва генетичните характеристики на циркулиращите в България ККХТ вируси, получени при амплификационните процедури PCR-фрагменти. Получените секвенции са сравнени с известните до момента и така за първи път е направен филогенетичен анализ на доказаните в българските пациенти вируси на ККХТ.

Първите проучвания върху филогенетичните отнасяния на вирусите, причиняващи ККХТ в България, са направени върху 6 вирусни щама от пациенти с ККХТ, инфектирани в периода 2002-2003г. С nested RT-PCR с двете праймерни двойки F2-R3 и F3-R2 са амплифицирани фрагменти от S сегмента на ККХТ вирусния РНК геном. PCR-продуктите са секвенирани. Нуклеотидните секвенции са изпратени в базата данни на GenBank. След алиниране на българските секвенции с известните в GenBank, е построено филогенетично дърво.(фиг.1) Шестте български щама попадат в един клъстер с много висока степен на хомоложност помежду си - от 98,4% до 100% на нуклеотидно ниво. Установено е, че българските ККХТ щамове са с висока степен на хомоложност с тези от Косово и Албания, с генетични различия 2% и 1,2% съответно. Всички щамове от Балканите попадат в един клон с тези от Европейската част на Русия и се различават съществено от изолатите в другите континенти (Азия и Африка). Единственото изключение е гръцкият щам AP92, изолиран от кърлежи R.bursa през 1975г., който формира самостоятелен клон (с генетично различие от българските щамове 24%). Филогенетичното проучване на българските щамове показва, че щамовете в даден регион са почти идентични. (25;26;27;53;83;84;137;138;150;154)

Проследена е генетичната вариабилност на щамове ККХТ от България в течение на времето. През пролетта на 2008г., е идентифициран етиологичният агент на епидемичен взрив в гр. Гоце Делчев, област

Благоевград. Болните са клинично неясни, проявата на ККХТ - много нетипична. При двама от болните учените успешно амплифицират специфичен РНК участък от S-сегмента на ККХТ вируса с въведения RT-PCR тест. Пречистените продукти от PCR-амплификациите на ККХТ вирусната РНК от кръвта на двамата болни са секвенирани. На построеното филогенетично дърво (фиг.2) тези секвенции попадат в Европейско-Турския клон. Генетичното различие между двата щама е 1,15% на нуклеотидно ниво, но на аминокиселинно ниво са идентични. Спрямо предишните проучени български изолати от 2002-2003г., тези два щама показват 96,4%-98,8% генетично сходство. Различията им спрямо изолата от Косово 9553/2001 са съответно 0,8% и 2,0%, а от Гръцкия щам 66/08 - 1,2% и 2,4%. (25;26;27;83;84;85;86;98;150)

Може да се направи заключението, че ККХТ вирусите еволюират сравнително бавно, поради което между щамовете в даден регион се регистрират минимални генетични различия във времето.

Вирусът на Кримска-Конго хеморагична треска се култивира успешно в клетъчните линии - МК, веро, ВНК- 21 и др. Инфекцията предизвиква цитопатогенен ефект към 4-5 ден, а наличието на вирус в клетките може да се установи на 36-44-ти час. Вирусът на ККХТ се култивира успешно на новородени бели мишлета при интрацеребрално заразяване. Инфекцията протича с адинамия, тремор и парализи на крайниците на мишлетата и причинява смъртта им на 6-ти, 7- ми ден от заразяването. Мишки по-възрастни от 7 дни, обикновено преживяват инфекцията. Заразяването на възрастни мишки, плъхове, морски свинчета, зайци с вируса води до развитие на инфекциозен процес с образуване на серумни антитела. Вирусът на Кримска-Конго хеморагична треска не е устойчив във външната среда, към физични и химични фактори. В кръв от болен се съхранява до 25 дни при температура 4-8 °; при 37 °C се инактивира за 7 ч; при 60 °C - за 2 мин, а при 20 °C се запазва за 6 месеца. В течна мозъчна субстанция при 22 °C издържа 3 денонощия. Вирусът се

инактивираща бързо под въздействието на УВЛ, 30 % етер, хлороформ, протаргол, коларгол, хлорамин и други дезинфекционни средства в обикновените им концентрации. (39;58;86;97;149;178;179;192;194)

4.ПАТОГЕНЕЗА

Патогенезата при ККХТ протича през няколко етапа. След заразяването настъпва краткотрайна вирусемия. В инкубационния период причинителят се размножава в елементите на РХС. В прехеморагичния период настъпва вторична вирусемия, в резултат на която се проявяват токсикоинфекциозни признаци и се увреждат ЦНС и ВНС. Това води до дезорганизация на нервната регулация на кръвоносните съдове - пареза, дилатация и нарушена трофика с анатомични промени в съдовата стена.

Вторичната вирусемия и съпътстващата я интоксикация увреждат надбъбреците, кръвотворния апарат, вътрешните органи и съдовата стена. Намалването на кортикостероидите и на тяхното антихиалуронидазно действие повишава съдовата проницаемост. Потиснатата функция на костния мозък води до левкопения и тромбоцитопения, което засилва съдовия пермеабилитет поради изключване действието на тромбоцитните фактори върху съдовете. Намалването на протромбиновото време, на нивото на фибриногена, фактор V, фактор VII и фибринолизата засилват хеморагичните прояви. Ендовазалната коагулопатия се наблюдава само при тежки случаи с развито шоково състояние. Интоксикацията и тъканната хипоксия увреждат редица вътрешни органи - белите дробове, черния дроб, надбъбреци, хипофизата и сърцето и задълбочават хомеостазните нарушения.

За обяснение на хеморагичната диатеза при ККХТ са обсъждани няколко механизми: а) Първична тромбоцитопения от директното въздействие върху тромбоцитите от вируса - стара теория, която понастоящем не се приема; б) Увреждане на ЦНС - специално на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек с намаление на антихиалуронидазната

функция на кортикостероидите и последващи трофични смущения в съдовете и повишен съдов пермеабилитет; в) Първично увреждане на съдовия ендотел с развитие на некротичен васкулит; г) Активиране на комплемента и по-специално на фракцията му С3а и образуване на циркулиращи имунни комплекси с последваща автоимунна тромбопения; д) Развитие на процес дисеминирана вътресъдова коагулопатия от въздействие на вируса; е) Развитие на първична фибринолиза от прякото действие на вируса.

Имуногенезата е хуморална и се базира на специфични вируснеутрализиращи и комплементсвързващи антитела, появяващи се след 6-7 ден. Клетъчният имунитет не е добре проучен. (39;79;97;164;179;180;193)

5. ИЗТОЧНИЦИ НА ИНФЕКЦИЯ. МЕХАНИЗМИ, ПЪТИЩА И ФАКТОРИ НА ПРЕДАВАНЕ. ВЪЗПРИЕМЧИВО НАСЕЛЕНИЕ. ХАРАКТЕРНИ ОСОБЕНОСТИ НА ЕПИДЕМИЧНИЯ ПРОЦЕС.

Кримската-Конго хеморагична треска е зооноза. Естествен резервоар на вируса са различни диви животни - зайци, африкански таралежи, лалугери, степни костенурки, бабуини, газели, някои гризачи и др., а от домашните животни - кози, овце, едър рогат добитък, коне, магарета, свине. Вероятно в съхраняването на вируса участват и някои птици -яребици, гарвани. Инфекцията при посочените животни протича безсимптомно. Наличието на антитела срещу вируса на ККХТ при тях показва циркулацията му в природните огнища. (31;32;53;78;80;94;194;223;224)

Кърлежите са постоянен резервоар на вируса на ККХТ. Установено е, че повече от 22 вида кърлежи са резервоар и вектор на предаване на инфекцията. Основно значение имат кърлежите *Hyaloma marginatum*, *Hyaloma anatolicum*, *Rhipicephalus bursa*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermatocentor marginatus*. Кърлежите предават вируса трансвариално и трансфазално. Обикновено преимагиналните

форми на кърлежите (нимфите) паразитират върху зайци и птици, а имагото - върху селскостопански животни. (41;55;80;94;110;111;124)

Болният от ККХТ човек е опасен източник на зараза. Вирусът се съдържа в кръвта. Болният е заразителен през първите 10 дни от началото на заболяването и няколко часа след смъртта му .

При ККХТ съществуват няколко механизма на предаване. При трансмисивния механизъм човек се заразява при ухапване от кърлеж, обикновено в природните огнища. Вектор на предаване е кърлежът. Освен при ухапване човек може да се зарази и при смачкването на кърлеж при опит да се отстрани от човек или животно, при клане и обработка на диви животни, при консумация на месо от диви животни.

При кръвно-капковия механизъм заразяването на човека се осъществява при попадане на капчица или пръска кръв от болния в конюнктивата. При аерозолния механизъм заразяването се осъществява пак чрез конюнктивата. И при двата механизма на предаване източник на заразата е болният човек. Тези механизми на предаване обикновено се осъществяват в болнична среда: при оказване на помощ на болния, при кръвни манипулации, кръвопреливане, хирургически интервенции, аутопсия на болен, в лабораторни и експериментални условия. Смята се, че в семейна среда болният от ККХТ може да зарази околните при попадане на капчици кръв или пръски кръв върху наранена кожа и лигавици.

Възприемчивостта на човека към ККХТ е висока. Имуניתетът след преболедуване е траен. В серума се откриват комплементосвързващи, преципитиращи и вируснеутрализиращи антитела. Титърът им се повишава пропорционално с тежестта на заболяването. (102;105;106;127;136;195)

Характерните закономерности на епидемичния процес при ККХТ са следните: 1. Широка огнищност, която се обуславя от наличието на трайни резервоари на вируса в природата- кърлежи: *Hyaloma marginatum*; *Hyaloma plumbeum*; *Hyaloma anatolicum*; *Rhipicephalus bursa*; *Rhipicephalus sanguineus*; *Dermatocentor marginatus*. Кърлежите се заразяват като смучат

кръв от животно носител на заразата. Животните не боледуват клинично проявено, но реагират с изграждане на имуен отговор. Няма проучвания, дали болните животни излъчват вируса с мляко, фекалии, урина. Вирусът на ККХТ се намира във всички телесни течности на кърлежа, вкл. слюнката и коксалната течност. През време на смукането на кръв, кърлежът изпуска слюнка в раничката на ухапването и вирусът прониква в гостоприемника. Заразяването може да се осъществи и при размачкване на кърлеж - чрез излизане на заражена хемолимфа или коксална течност, които проникват през микролезии по кожата и лигавиците. Причинителят се доказва във всички стадии в развитието на кърлежите - ларви, нимфи, имаго. Заразената женска предава инфекцията трансвариално и трансфазално на няколко поколения. (3;41;45;46;47;55) Вирусът циркулира по схемата **животно-кърлеж-животно**. Човек се заразява при навлизане в пределите на природното огнище (животно-кърлеж-човек). Ареалът на природните огнища се определя от ареала на разпространение на кърлежите преносители. ККХТ е разпространена в полски райони, пасбища и равнини, за разлика от хеморагичната треска с бъбречен синдром, разпространена в планинските райони. Съгласно кадастъра на ККХТ в нашата страна се разграничават пет типа природни огнища: 1. Неманифестни (34,5%) 1.2. Единично-манифестни (38,4%), предимно в Югоизточна България. 1.3. Променливо-манифестни (14,7%), предимно в Югоизточна България. 1.4. Трайно-манифестни (2,1%), предимно в Западносредногорския регион. 1.5. Нови огнища (10,3%), предимно в Югоизточна България. Епидемичния процес се проявява най-често като единични, разсеяни, спорадични случаи, Спорадичното разпространение е основна форма на епидемичния процес при ККХТ. (8;9;11;13;15;16;17; 30;31;32)

Проучвания на Проф. Христова върху разпространението на вируса на ККХТ сред хората в България (серопреваленс) посредством събрани и изследвани за наличие на ИгГ антитела срещу вируса на ККХТ общо 1018

серумни проби от здрави кръводарители или болни с други заболявания от 13 населени места (области) в България показват следните резултати, обобщения и заключения:

Средният процент на серопревалиране на ККХТ сред изследваната популация е 3,2% (32 сероположителни от 1018 изследвани лица). В зависимост от процента на серологично положителните спрямо общия брой на изследваните лица в дадена област, авторите оформят три основни категории области: 1) области с висок процент на серопревалиране - с пример област Бургас. При изследване на 200 лица са намерени 17 серологично положителни, т.е. 8,5%. 2) области с умерено висока степен на серопревалиране - областите Кърджали, Хасково и Пазарджик, при които относителният дял на серологично положителните е съответно 6%, 4.6% и 5.8% и 3) области с ниска степен на серопревалиране - областите Сливен, Русе, Благоевград, в които серологично положителните съставляват 2% и 1% от общия брой изследвани лица в това проучване. В областите: София, Стара Загора, Шумен, Ямбол, Смолян, Плевен не са открити серологично положителни за ККХТ лица. Не са установени сигнификантни различия в серопревалирането между мъже и жени - 3,6% срещу 2,3% ($p > 0.05$). Няма съществени различия и между отделните възрастови групи. Анализът на рисковите фактори сред серологично положителните за ККХТ лица показва категорично, че живеещите в област Бургас (OR 5.41, 95% CI 2.33-12.57), заетите с отглеждането на животни (OR 3.26, 95% CI 1.42-7.5), и хората с анамнеза за ухапвания от кърлежи (OR 4.94, 95% CI 2.16-11.29), са изложени на значително по-голям риск от заразяване с вируса на ККХТ, т.е. това българските вирусолози на база получените изследвания и впоследствие анализ на резултатите сочат като рискови фактори за инфектиране с вируса на ККХТ. (17; 25;47;49;53)

Вътреболничните епидемии са другата най-честа форма на епидемичния процес при ККХТ. При несвоевременно и неправилно диагностициране на ККХТ, при неспазване на противоепидемичния режим

в болничните заведения възникват вътреболнични заразявания, които засягат най-често здравни работници - лекари, сестри, санитарни и лежачо болните от други заболявания. В България са описани над 60 заболели, класифицирани като вътреболнични заразявания, от които медицинският персонал е заемал 58%, а лежачо болните - 38 %. Леталитетът е бил значителен - 28,3 % като при лежачо болните е достигал - 52,6 % (К. Кузмов и сътр., 1976). ККХТ е с изразена сезонност - пролетно-лятна, свързана с два момента - биологичната активност на кърлежите и техните гостоприемници и селскостопанската активност на хората. От ККХТ боледуват предимно лица в активната възраст, от 20 до 60 г. (77,7 %). Съотношението мъже:жени е в полза на мъжете - 71,2 % спрямо 28,8 % за жените. Подчертана е професионалната засегнатост на населението. Боледуват основно селскостопански работници - отглеждани домашни животни - овце, кози, говеда, хора занимаващи се с клане, дране на инфектирани животни, с обработка на продуктите на такива животни, персонал от медицински лаборатории. От средата на 1970 г. се наблюдава нарастване на случаите и сред хора с други професии, отглеждани домашни животни в личните си стопанства. (14;15;31;32)

По време на виремията - първите 10 дни - всякакъв контакт с отделяния на болния, съдържащи кръв носи висок риск от заразяване. Във връзка с възможностите за възникване на ВБИ в групата на рисковите професии се включват и здравните работници.

Човек е възприемчив към ККХТ. Установено е, че инфекциозния процес може да протече и като безсимптомна инфекция с образуване на хуморален имунитет. По този начин се създава известна прослойка от невъзприемчиво население в ендемичните райони - проепидемичване. Епидемиологичното значение на проепидемичването е трудно да се прецени. Ухапването от кърлежи сред селскостопанските работници е ежедневие, а заболяванията са рядкост. Това се дължи на неравномерната инфектираност на кърлежите, различната вирулентност на вирусните популации,

различните възможности за осъществяване на механизма на предаване на инфекцията. (45;46;47;50;105;109;115;119)

6. КЛИНИЧНА КАРТИНА. ДИАГНОСТКА

Клиничната картина при ККХТ показва особености, характерни за вирусните хеморагични трески.

Инкубационният период при ККХТ е 1-2 до 15 и повече дни. При пълно развитие на инфекциозния процес в протичането на болестта се наблюдават 3 периода - прехеморагичен, хеморагичен и реконвалесцентен.

Прехеморагичен период. Най-често заболяването започва внезапно с токсикоинфекциозни признаци - втрисане, висока температура, главоболие, отпадналост, генерализирани мускулни болки. За няколко часа до едно денонощие температурата достига максимални стойности -39-40 °С, остава висока през целия прехеморагичен период и спада кризолитично с преминаване на болестта в хеморагичния период. Понякога температурата е бифазна. Болките в кръста и корема, гаденето и повръщането в повечето случаи са налице. Нерядко се наблюдава и диарийен синдром.

Ранна диагностична стойност има т. нар. краниофарингеален синдром. Лицето на болния, а понякога и кожата на шията и горната половина на гръдния кош придобиват бакъреночервен цвят, конюнктивите и лигавицата на устната кухина са хиперемирани, увулата е оточна. Лигавицата на венците е набъбнала и зачервена.

Хеморагичен период. Хеморагичната диатеза възниква между 3-ия и 6-ия ден от заболяването, а при тежки случаи - още на 1-2-ия ден. Хеморагичната диатеза се наблюдава при 60-100 % от болните. Твърде чести са кръвоизливите по кожата - в областта на предните и задните аксиларни линии, подмишниците, гръдния кош, а така също и по горните крайници. Откриват се единични или множествени петехиални ефлоресценции, а нерядко и по-големи кръвонасядания и суфузии, особено на местата на инжекциите. Признаците на Хехт и Кончаловски - Rumpel-Leede са

положителни. При средно тежките и тежки форми се появява епистаксис. Венците са набъбнали, рехави, кървящи спонтанно или при докосване. Субдентално се очертава характерна тъмна синкавовиолетова ивица. Най-тежко е протичането при кухинни кръвотечения - хематемеза, мелена, метрорагия, хемоптоие. Проявите на хеморагичната диатеза могат да продължат 7-10 дни.

През хеморагичния период се появяват и тежки органни увреждания. При около 45 % от болните черният дроб се увеличава и е болезнен при палпация. В отделни случаи се появява иктер, откриват се повишени стойности на серумния билирубин, на билирубина и уробилиногена в урината и на серумните трансминази. Брадикардията персистира през втория период. При неблагоприятно протичане се появяват тахикардия и хипотония до хиповолемичен шок. (165;180)

По-рядко се появяват белодробни промени - бронхопневмония, хемоптоие.

При тежките шокови състояния се развива остра бъбречна недостатъчност - диурезата намалява или спира, азотните деривати се увеличават.

Реконвалесцентният период е продължителен, интоксикацията и хеморагичните прояви постепенно изчезват, но дълго време болните имат неврастенични оплаквания, моно- и полиневритни болки, намалена потенция, косопад.

В началния период се откриват левкопения, олевяване на неутрофилите и нормална СУЕ. Диагностична стойност има увеличеният брой на т. нар. лимфоиди (виروцити). За ККХТ е характерна тромбоцитопенията, която често корелира с тежестта на протичането. В урината се откриват протеинурия, микро- и макрохематурия, цилиндрурия.

Наблюдавани са и ахеморагични форми с прояви на токсинфекциозен и краниофарингеален синдром, но без хеморагични

прояви. Наблюдава се главно в имунизирани, контактни и профилактирани контактни лица. Има добра прогноза.

ККХТ може да протече и инапаратно - без клинични прояви, но с позитивна вирусологична находка. Среца се при контактни или при имунизирани лица. (28;42;45;46;63;165;180)

Диагнозата при ККХТ се основава на клиничните данни, епидемиологичната информация (пребиваване в ендемични райони, ухапване от кърлеж, контакт с кръв на болни) и вирусологичните и серологичните изследвания. За изследване от болен се вземат следните материали: кръв с хепарин за вирусологично изследване, а за серологично изследване - кръв без хепарин (I проба - в началото на заболяването; II проба - 14 дни след това). Четирикратното увеличение на титъра на серумните антитела към вируса във втората проба потвърждава диагнозата Кримска-Конго хеморагична треска. Специфичните антитела от клас IgM се появяват на 5-7 ден от началото на заболяването, а тези от клас IgG - на 7-10 ден и достигат максимални титри към края на втория месец. Изследват се и снети кърлежи. Трупен материал за изследване: кръв, слезка, черен дроб, бели дробове, костен мозък, бъбрек, взети не по-късно от 6-10 ч от настъпването на смъртта.

Изолирането на вируса се извършва чрез инокулиране на новородени бели мишки и някои видове клетъчни култури само в специализирани лаборатории за работа с ООИ. Вирусът се изолира от кръвта на болния до 6-ти ден от началото на заболяването. С помощта на ИФМ вирусните антигени могат да се открият в мозъците на мишлета най-рано на 4-ти ден, а в клетъчни култури на 2-ри ден от заразяването. Антигените, приготвени от заразените клетъчни култури или миши мозъци, служат за индикация на вируса в ELISA, РСК или РПА. (3;10;25; 152)

Серологичната диагноза се поставя чрез непрекия ИМФ, ВНР, РСК, РН, РЗНХА, РПА и ELISA за доказване на IgM антитела. (25;39;76;97)

Методът PCR също се използва и е много ценен при изследване на кърлежи за носителство на вируса.

В България през последното десетилетие Проф. Ива Христова и сътрудници от НЦЗПП разработват различни праймерни системи за откриване на вируса на ККХТ, насочени към малкия /S/, средния /M/ и големия сегмент /L/ на вируса. Разработени са NESTED RT-PCR за откриване на малкия и средния сегмент и едностъпков RT-PCR за доказване на големия сегмент на вируса на ККХТ, както и real-time RT-PCR за откриване на S и M сегментите и др. Тази значителна по обем работа е свързана с определяне на различни параметри и показатели. Real-time RT-PCR системите са от особено значение за бързата диагностика при болни със съмнение за ККХТ. Оптимизираните RT-PCR системи са подходящи за доказване на вируса на ККХТ в клинични материали и ретроспективни проучвания. (26;27;67;68;70;84)

С разработените молекулярно-генетични методи същите автори извършват генетична характеристика на циркулиращите в България ККХТ вируси и ваксиналния щам V42/81. Филогенетичният анализ на ваксиналния щам показва, че той принадлежи към Европейско-Турската група.(10;82;98;158) Интерес представляват и резултатите от проучването върху разпространението на вируса на ККХТ сред домашни животни в ендемично огнище в района на Айтос. С ELISA са открити IgG антитела средно при 72% от изследваните животни: крави-71%, овце - 74%, магарета - 50%, кози - 60%. Тези проучвания показват високия потенциален риск за хората от региона - независимо от липсата на клинични случаи през последните години. (17;25;53)

Хоспитализацията е задължителна, с режим на работа като при особено опасна инфекция. Етиологичното лечение се провежда с противохеморагичен хиперимунен имуноглобулин за мускулно

приложение - КХТ-глобин или за венозно приложение - КХТ-венин в доза 0,6 мл/кг. т.м.

*противохеморагичен серум - прилаган в миналото понастоящем изоставен

* плазма от реконвалесцентни донори с до 80% ефективност (17;46;47)

* рибавирин - за разлика от другите вирусни хеморагични трески лечебните резултати не са добри. Неотдавна ирански и турски автори съобщиха за добро повлияване на тежките форми на ККХТ /Кълвачев/ (24;96;100;101;147;200)

Патогенетичното лечение е животоспасяващо - необходимо е поддържане на водно-солевата хомеостаза, хемотрансфузии, съдовоукрепващи препарати. (127)

7. ПРОФИЛАКТИКА И БОРБА

Основните мерки за профилактиката на ККХТ са насочени в няколко направления:

1. Разкриване и мониториране на природните огнища на ККХТ в България.

2. Унищожаване на кърлежите, резервоари и преносители на заболяването:

2.1.Провеждане на деакаризация в природните огнища, чиито граници са определени с разработения кадастър на заболяването.

2.2.Селскостопанска обработка на природното огнище, овладяване на нови територии.

Унищожаването на кърлежите по домашните животни включва снемането на кърлежите или преминаване на животните през специални водни вани с инсектицид. При снемане на кърлежите се вземат всички мерки за недопускане заразяване на човека - употреба на ръкавици, очила.

3. Предпазване на човека от ухапвания от кърлежи:

3.1. Вземат се мерки за индивидуална защита на човека при работа на полето - използване на плътно затварящо се облекло, използване на репеленти, избиране на място за отдих и др.

3.2. За детски и военни лагери се избира и обработва определеното място - изчистване от храсталаци, трева, бурени, изкопаване на защитни канавки, профилактична дезакаризация.

3.3. Снемане на кърлежи от човешкото тяло.Задължително се използват ръкавици, пинцети, очила. Не трябва да се откъсва тялото на кърлежа.

4. Предпазване от възникване на ВБИ.

4.1. При лечение на болни от ККХТ в инфекциозното огнище се въвежда строг изолационно-карантинен режим. Използва се отделен бокс, както при ООИ.

4.2. Работи се с инструменти за еднократна употреба.

4.3. Провежда се редовна текуща дезинфекция, а след изписване на болния - заключителна дезинфекция.

4.4. Персоналът работи задължително с ръкавици, очила, изолационни престилки, марлена маска. Съблюдават се строго асептиката и антисептиката.

4.5. Всички отделения на болните - повърнати материи, фекалии и др., се обработват с дезинфектанти, с експозиция най-малко 1 ч. Ръкавиците се автоклавират, бельото се изварява, а дрехите се подлагат на дезинфекция.

При възникване на случаи от ККХТ се провеждат мерки спрямо болния, контактните лица и външната среда. Болните се откриват рано и се хоспитализират за лечение. Тази мярка има съществено значение за елиминирането им като източници на зараза. Всички случаи се регистрират и съобщават. Провежда се задълбочено епидемиологично проучване за разкриване на източниците на зараза, механизмите, пътищата и факторите

на предаване. Всеки случай се проучва поотделно. Изписване от болничното заведение се разрешава след пълно клинично оздравяване.

За контактни се приемат лицата, ухапани от кърлеж, работили с кръв от болен с хеморагична треска или били в контакт с болния преди хоспитализацията му. Те се подлагат на медицинско наблюдение в продължение на 15 дни с термометриране. Прилага се специфичен имуноглобулин (гама-глобулин) против ККХТ (3 ml).

Мерките спрямо външната среда се извършват в съответната последователност. Определят се границите на природното огнище (ако не са определени) и то се регистрира. Провежда се изстребителна дезакаризация. В епидемичното огнище се провеждат заключителна дезинфекция и изстребителна дератизация.

При нужда в региона се провежда имунизация на застрашените контингенти. (2;3;24;28;32;34;35;54;90;128)

8. СПЕЦИФИЧНА ИМУНОПРОФИЛАКТИКА

За специфична профилактика на ККХТ се използва инактивирана с хлороформ и топлинно въздействие ваксина против ККХТ.

Ваксината е разработена през 1976 година в България от С. Василенко. (3) При изработването на ваксината се използват мозъци на новородени бели мишки, заразени с вируса на ККХТ. Съвременната уникална българска ваксина срещу ККХТ съдържа инактивиран ваксиналния щам V42/81, изолиран от кръвта на пациент през 1981 г. Генетичната характеристика на ваксиналния щам е проучена от Проф. И.Христова и сътр.чрез секвениране на целия S-сегмент, целия М-сегмент и частично на L-сегмента на вирусния РНК геном. Целият S-сегмент се оказва с дължина 1673 нуклеотида, а кодираният от него протеин - с 482 аминокиселини. М-сегментът е с 53 нуклеотида, с една отворена рамка на четене (ORF) от 1688 аминокиселини. Филогенетичният анализ на ваксиналния щам V42/81, съответно по отношение на малкия, средния и

големия му РНК сегмент показва, че той попада в една група с изолираните в Югоизточна Европа, Русия и Турция щамове (Европейско-Турска група). Ваксината представлява суспензия за инжекционно приложение. Една имунизационна доза от 1 ml съдържа комплементосвързващ антиген на вируса в концентрация 1:300. Съхранява се в хладилник при 2-8°C. Не трябва да се замразява.

Предназначена е за имунизация и реимунизация на лица над 16-годишна възраст, при които има повишен риск от заразяване с вируса на ККХТ. Това са лицата, живеещи в ендемичните райони, медицински персонал, особено в инфекциозните отделения, селскостопански работници, военнослужещи и геолози.

Ваксината се поставя дълбоко подкожно в долния край на скапулата. Преди да се приложи ваксината трябва добре да се хомогенизира.

Прилага се по следната схема:

Първична имунизация - с две дози по 1 ml през интервал от 30-40 дни.

Реимунизации

Първа реимунизация - 1 ml приложена една година след втората доза;

Втора реимунизация - с 1 доза, приложена 5 години след първата реимунизация.

След прилагането на ваксината могат да се наблюдават местни и общи нежелани реакции. Местните са зачервяване, оток и болезненост на инжекционното място. Обикновено те са бързопреходни и преминават до 1-2 дни. Общата реакция се изразява в повишаване на температурата до 38°C.

ККХТ ваксината е инактивирана и може да се прилага едновременно с други живи или инактивирани ваксини. Ако има възможност се препоръчва да се спазва едномесечен интервал.

Проф. Ива Христова и сътр. проследява продукцията на антитела срещу вируса на ККХТ след ваксиниране с българската ваксина срещу ККХТ при 12 лица. От тях 8 са многократно имунизирани и реимунизирани (група 1), а 4 лица са с не завършен цикъл на имунизация (група 2) - направени са само първата и втората доза от ваксината (ден 0 и 30). Лицата от група 1 са изследвани преди поредната бустер-доза и трикратно след това през едноседмични интервали. Лицата от група 2 са изследвани 3 седмици преди и 3 седмици след последната, завършваща имунизацията доза (1 година след първата). Изследванията са проведени паралелно с РСК и ELISA. (82)

Резултатите сочат, че всички лица от група 1 имат сигнификантно повишено ниво на специфичните антитела, което илюстрира ефективността на ваксината. При ваксинирани лица с незавършен цикъл на имунизация, антителата са в минимални количества и се повишават след завършване на имунизационния процес.

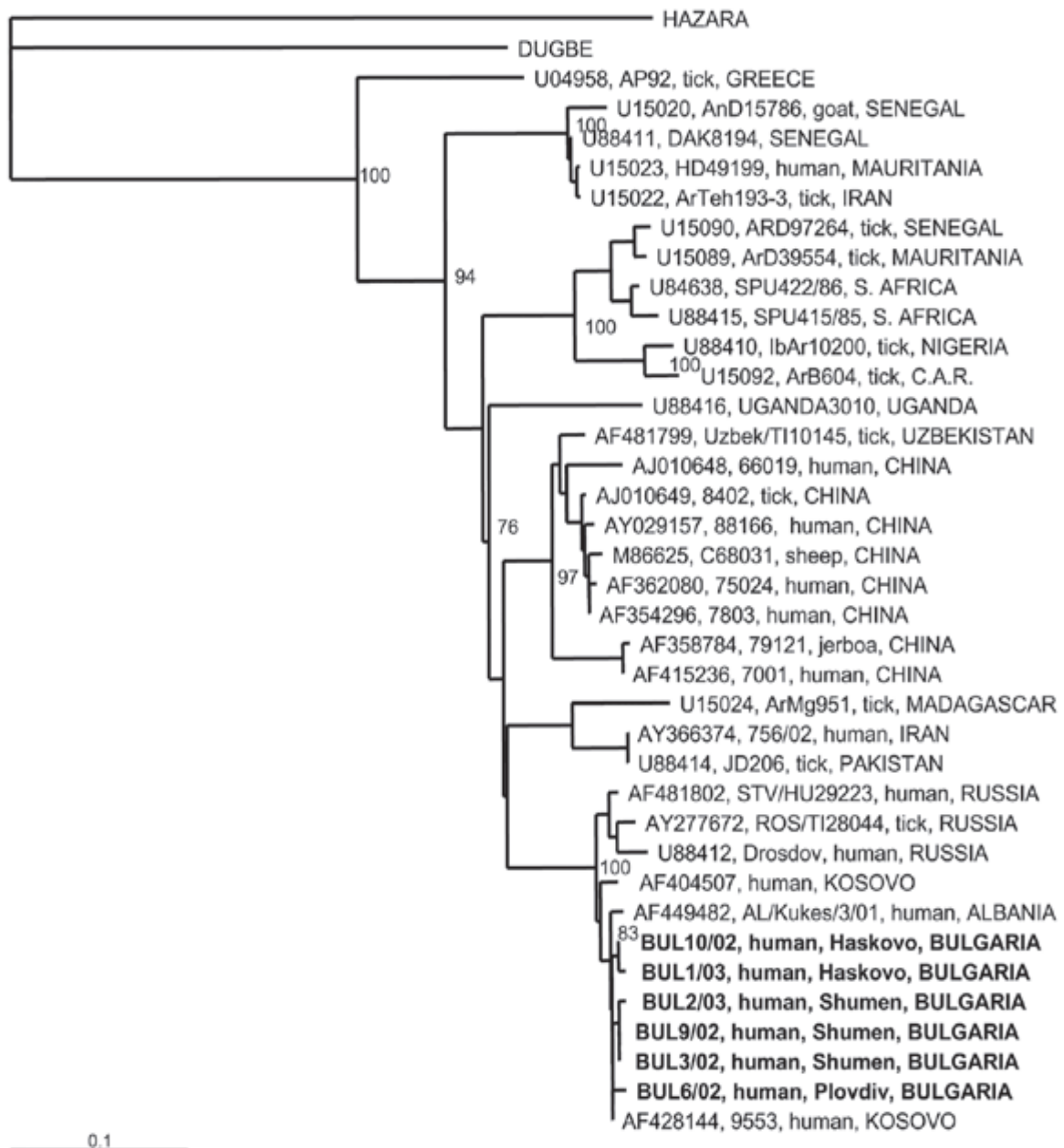
Освен ваксина за пасивна профилактика се прилага и специфичен ККХТ имуноглобулин. Приложен в първите дни на заболяването, има и терапевтичен ефект. Навременното му прилагане допринася за намаляване на заболеваемостта и смъртността от ККХТ. (3;32;54;82;128)

Заключение

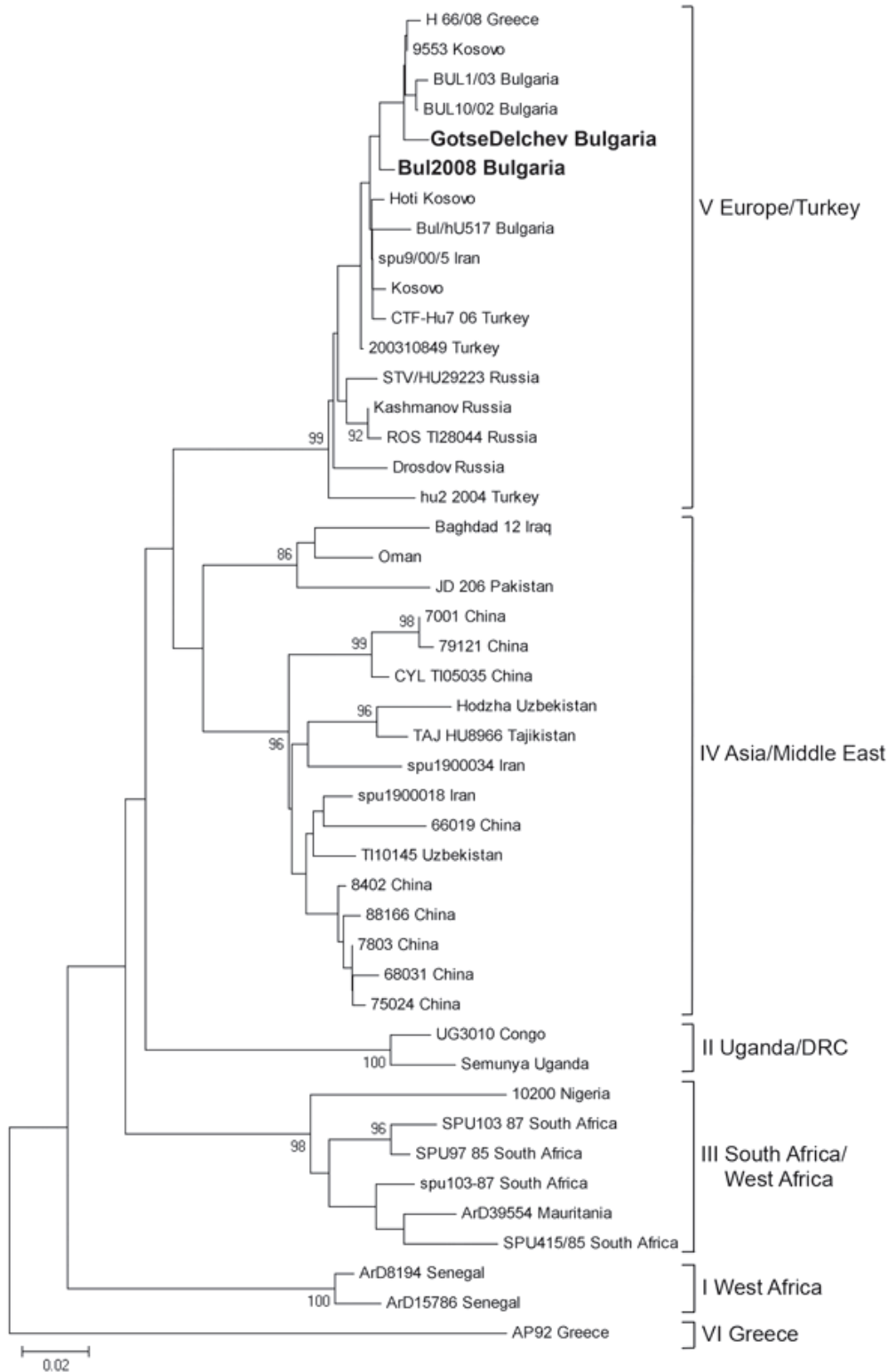
Въпреки различията по отношение етиологичния причинител, патогенезата, клиничната картина, епидемиологията, диагностиката, терапията и превенцията, съществуват и сходства, засягащи дефинирането на двете заболявания като отделни нозологични единици със съответен причинител през първата половина на 20-ти век, както и в здравното и социалното значение, което те имат за нашата страна. Въпреки научните достижения по проблема в България, епидемиологията на Ку-треската и на Кримска-Конго хеморагична треска са все още в процес на изучаване, за да се определи по-точно здравното значение и място на тези заболявания сред

общия списък на зоонозите с медицинско значение у нас и в световен мащаб.

Фигура 1. Филогенетично дърво, построено на основата на 260 bp фрагмент от малкия S-сегмент от РНК на ККХТ вирусите, показващо клъстера със секвенциите от проучването на 6-те български ККХТ вирусни изолата. Генетичните линии и сублинии бяха потвърдени чрез 100 повторения (bootstraps), а хоризонталните дистанции са пропорционални на нуклеотидните различия. Щам **Hazara** беше използван за разклоняване на дървото и обособен като извънгрупов (проф. И.Христова, 2012г.).



Фиг.2. Филогенетично дърво, построено на основата на 260 bp фрагмент от малкия S-сегмент от РНК на ККХТ вирусите, показващо клъстера със секвенциите от проучването на 6-те български ККХТ вирусни изолата. Генетичните линии и сублинии бяха потвърждават чрез 100 повторения (bootstraps), а хоризонталните дистанции са пропорционални на нуклеотидните различия. Щам Hazara е използван за разклоняване на дървото и обособен като извънгрупов.(проф. И.Христова, 2012г.)



РАЗДЕЛ II: СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

ГЛАВА ПЪРВА: ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

I.ЦЕЛ: Основна цел на дисертационния труд е проучване на епидемиологията, екологията, нозогеографията, превенцията и профилактиката на Ку-треската и Кримската-Конго хеморагична треска ретроспективно от периода на регистрацията им и оперативно през периода 2008г.-2012г за Ку-треска и от 1999-2013г. за ККХТ в България.

II. ЗАДАЧИ:

1. Извършване на епидемиологичен анализ на тенденциите на заболяемостта от 1950г. до 2013г. за Ку-треската и от 1953г.до 2013г. за ККХТ.

2. Клинико-епидемиологични проучвания на болели от Ку-треска и Кримска-Конго хеморагична треска лица.

3. Проучване на паразитарната екологична система в регионите с разпространение на Ку-треска сред хора и ККХТ в природните огнища и природноогнищните зони и в неендемичните такива.

4. Исторически анализ на резултатите от практическото приложение на противоепидемични мерки, определящи степента на тяхната ефективност.

5. Извеждане на акцентите на съвременната стратегия за борба с Ку-треската и Кримската-Конго хеморагична треска.

6. Излагане на съображения за допълнение на Националната програма за профилактика и борба с кърлежово-преносимите трансмисивни инфекции в Р България в частта за ККХТ и КУ-треска.

III.МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛИ

1. Използвани са данни от Националния статистически институт и Националния център по заразни и паразитни болести с оглед извеждане на

основните параметри на епидемиологията на Ку-треската и Кримската-Конго хеморагична треска.

2. Използвани са данни от карти от епидемиологични проучвания, отчети и анализи на РИОКОЗ в България с цел извеждане на характеристиките на епидемичния процес на Ку-треската и Кримската-Конго хеморагична треска.

3. Използвани са данни, публикувани в кадастър на природните огнища на Кримска хеморагична треска в България на Г. Кебеджиев за периода 1953-1982г. (16)

4. Използвани са данни, публикувани в кадастър на природните огнища на Кримска хеморагична треска в България на В. Монеv с формиране на следните природноогнищни зони (ПОЗ): (30;31;32)

- Шуменска ПОЗ. Тя заема приблизително Шуменска, Разградска и Търговищка област. ПО са разположени в предпланинските, хълмисти земи на ниски планини (Перловска, Драгоевска, Върбишка, Лиса), плата (Шуменско, Провадийско, Върбишко, Стана) и възвишения (Самуиловски, Разградски, Поповски, Антоновски).

- Бургаска ПОЗ. Зоната заема приблизително Бургаска и Ямболска област. ПО са разположени по южните склонове на Върбишката и Еминската планини, около Айтоската и Карнобатската планини, Терзийския баир, Хисарското възвишение, Бакаджиците.

- Източно-Средногорска ПОЗ. Очертанията ѝ приблизително съвпадат с административните граници на Сливенска и Старозагорска област. Повечето ПО са разположени край южните склонове на Стара планина и Сливенско, по южните разклонения на Сърнена гора в Старозагорско, в Чирпанските възвишения.

- Източно-Родопска ПОЗ. Тя заема територията на Хасковска и Кърджалийска област.

- Западно-Средногорска ПОЗ. Тя заема западната част на Същинска Средна гора, югоизточните склонове на Еледжик и поречията на р.

Тополница и Луда Яна - това са северните и централни части на Пазарджишка област.

- Велико-Търновска ПОЗ. Тя заема територия във Велико-Търновска област - на север до линията Левски-Бяла, на изток достига до Поповските и Антоновските възвишения, на запад до долината на р. Осъм, и на юг - до Деветашкото плато, Севлиевските и Еленските възвишения. (30;31;32)

5.Проучени са 133 болни от Ку-треската (2008 - 2012г.) и 64 болни от Кримската-Конго хеморагична треска (1999-2013г.), хоспитализирани в Инфекциозни клиники в България, като акцента е поставен върху тяхната епидемиологична анамнеза, сезонно разпространение, клиничните форми и тежест на протичане, сочещи определени епидемиологични изводи.

6.Използвани са лабораторни резултати от серологични изследвания, извършени в от НЦЗПБ - София и ВМА - София.

2. МЕТОДИ

2.1. Епидемиологичен метод. Използван е този основен и специфичен метод за епидемиологията на инфекциозните болести и е направена характеристика на епидемичния процес на Ку-треската за периода 1950 - 2013г. и Кримската-Конго хеморагична треска за периода 1953 - 2013г. В резултат на това е изведена теорията на превенцията и профилактиката на тези инфекции и са направени изводи и препоръки. Считаме, че те ще подпомогнат практически борбата, чиято крайна цел е снижение на заболяемостта от Ку-треска и Кримска-Конго хеморагична треска сред хора.

2.2. Дескриптивен метод. Чрез него е описана динамиката на по-важните епидемиологични показатели на двете инфекциозни заболявания в България съответно за периода 1950 - 2013г. за Ку-треска и за периода 1953 - 2013г. за ККХТ. Определена е честотата на заболяването, рисковите

фактори, медико - социалното му значение и е формулирана хипотеза за усъвършенстване профилактиката и контрола.

2.3. Епидемиологично наблюдение. Наблюдавани са характера, размера, мястото и времето на възникване на заболявания ретроспективно за наблюдаваните периоди и оперативно за периода 2008 - 2012г. за Ку-треска и 1999-2013г. за ККХТ, както и ефективността на провежданите профилактични и противоепидемични мерки.

2.4. Епидемиологичен анализ. Чрез епидемиолого-статистически методи са анализирани данните от проучването и разкрити епидемиологичните закономерности в разпространението на Ку-треската и ККХТ. Сравнен е исторически хода на епидемичния процес. Разкрити са причинно - следствените връзки между болестта и природните и социални фактори на средата. В проучването използвахме различни видове епидемиологичен анализ:

- ретроспективен анализ
- текущ оперативен анализ

2.5. Клиничен метод. Диагностицирането, регистрацията, наблюдението на всички клинични форми на заболяването е извършено от специалисти по инфекциозни болести. Диагнозата е клинична и потвърдена от лабораторните и серологични изследвания.

Интерпретирахме клиничните показатели и изведохме определени епидемиологични изводи.

Използвахме карти от епидемиологични проучвания на РИОКОЗ в страната.

Разработени бяха епидемиологични карти, чрез които събирахме, обобщавахме и анализирахме горепосочената информация -формуляр 1 и формуляр 2.(приложение 1 и 2)

Серологични изследвания (кърлежи, домашни животни и хора), извършени от НЦЗПБ - София и ВМА - София използвахме за

доказателствен материал по отношение на ендемичните за двете трески природноогнищни зони.

2.6. Статистически методи. Статистически анализ извършихме чрез софтуерна статистическа програма.

2.6.1. Параметричен анализ на честотни разпределения: определяне на аналитични статистически параметри при количествени и качествени променливи :

- средна стойност на извадката или относителен дял при алтернативни признаци;

- изчисляване на границите на 95 %-я доверителен интервал за средната на популацията;

- сравняване на относителни дялове при ниво на грешка $p=0.05$

2.6.2. Корелационен анализ: определяне силата и посоката на причинно-следствената зависимост между медицинските явления:

- Анализ на динамични промени.

Количествените характеристики на епидемичния процес при Ку-треската и ККХТ през отделните години се оценяваха чрез заболяемостта от Ку-треската и ККХТ привеждана към 100 000 население. Използвахме данните публикувани в Годишните статистически сборници на Националния статистически институт. Относителни статистически величини - коефициенти.

- интензивни показатели: заболяемост, смъртност, леталитет

- екстензивни показатели: възрастово - полова структура и др.

Динамични относителни величини - описателни характеристики на временните редове:

- абсолютен обем на явлението;

- абсолютен прираст;

- темп на развитие.

- Моделиране на тенденцията по „Метода на най-малките квадрати”

$$\Sigma(Y - Y_t)^2 / (n - 1)$$

2.6.3. Анализ на сезонни колебания:

- индекси на сезонност по метода на обикновените средни величини.

2.6.4. Графичен анализ. Използвахме метода на графичния анализ, посредством който постигнахме графично представяне на числените данни, чрез които успяхме да илюстрираме и да изучим съществуващите закономерности в България при съвременните условия. В нашето проучване използвахме за графично изобразяване диаграми.

2.7.Картографски метод за пространствено представяне на физико-географските характеристики на заболяемостта от Ку- треска и ККХТ. С помощта на методите на картографския анализ се обработват данните, характеризиращи границите и измененията в структурата на нозоареала и се разкриват връзките и зависимостта на разпространението на заболяването от определени фактори на географската среда - определят се т.н. природни зони. С помощта на математически методи се определя теснотата на връзката между определени компоненти на географската и социалната среда и особеностите на териториалното разпределение на заболяванията. Крайна цел на медикогеографските проучвания е медикогеографското прогнозиране и медикогеографското райониране.

2.8. Други методи

2.8.1. Историко-логически метод: анализ, синтез, индукция, дедукция, абстрактно и конкретно мислене за изследване на всички заболявания.

2.8.2. Метод на Експертна оценка: оценката е извършена въз основа на научно-практическия опит в епидемиологичните структури и инфекциозна клиника.

ГЛАВА ВТОРА

КУ-ТРЕСКА В БЪЛГАРИЯ

I. РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА КУ-ТРЕСКАТА В БЪЛГАРИЯ

Ку-треската и ККХТ са ендемични за България природно-огнищни инфекции. В природното огнище трите биологични вида (техните популации - възприемчиво животно, живият преносител и причинителят на инфекциозната болест) са съчленове на определен биоценоз (съвкупност от всички биологични видове, населяващи дадена територия, влизащи в определени взаимоотношения помежду си и със средата на обитаване). Освен това те са свързани с определен биотоп - участък от средата, обитаван от животните характерен с еднакви условия на съществуване. Съществуването на природно огнище поддържа непрекъснатостта на епизоотичния процес.

Природно-огнищните болести се характеризират с две основни особености:

- връзка на заболяемостта с определен географски ландшафт;
- изразена сезонност, обусловена от сезонната активност на животните резервоари и преносителите (векторите).

Учението за «епидемиите» и «епидемичния процес» на този етап от развитие на медицинското познание позволява по-точно да се установят различията между епидемичния и епизоотичния процес и да се определи наличието или не на изразена корелация между тях, което пряко се отразява върху интензитета на епидемичния процес и съответно върху разпространението на съответната природно-огнищна инфекция на популационно ниво.

Епизоотичният процес оказва влияние върху количествения състав и физиологичното състояние на съчленовете на паразитарната система и

обезпечава непрекъснатото съществуване на паразитарния вид в ензоотичните (природните) огнища. Необходимо е да се отбележи, че синантропните животни в историческа ретроспекция се подчиняват на законите на естествения подбор. В отличие от съчленовете на природните биоценози, при синантропните и домашните животни, формиращи антропургични огнища редица от условията за тяхното съществуване са създадени от човека и това дава съществен отпечатък върху структурата на популацията и биоценозата и заедно с това известно своеобразие в развитието на епизоотичния процес. Този процес при домашните животни се развива на основата на взаимодействието на популацията на причинителя с определени, формирани вследствие дейността на човека териториално групирани популации от макроорганизми, които всъщност съответстват на съществуващите животновъдни стопанства.

Епидемичният процес при зоонозните инфекции най-често не е задължително свързан със съществуването на съответния микроорганизъм като биологичен вид. Инфектирането на човека с тези причинители е «биологична случайност», която от гледна точка на епидемичния процес се превръща в закономерност, обусловена освен от основните движещи сили и от природния, и от социалния фактор.

КУ-ТРЕСКА

Ку-треската е повсеместно разпространена инфекциозна болест, ендемична в България, природно-огнищна инфекция, представляваща сериозен здравен и социален проблем. В продължение на повече от 50 години в страната са наблюдавани многобройни спорадични случаи и по-малки или по-големи епидемични взривове, обхващащи най-често стотици заболели.

Острата Ку-треска няма характерна клинична картина и може да наподобява друго инфекциозно заболяване. Около половината от случаите протичат безсимптомно и не присъстват в статистическите данни, включително официалната регистрация. Клинично изявените форми протичат

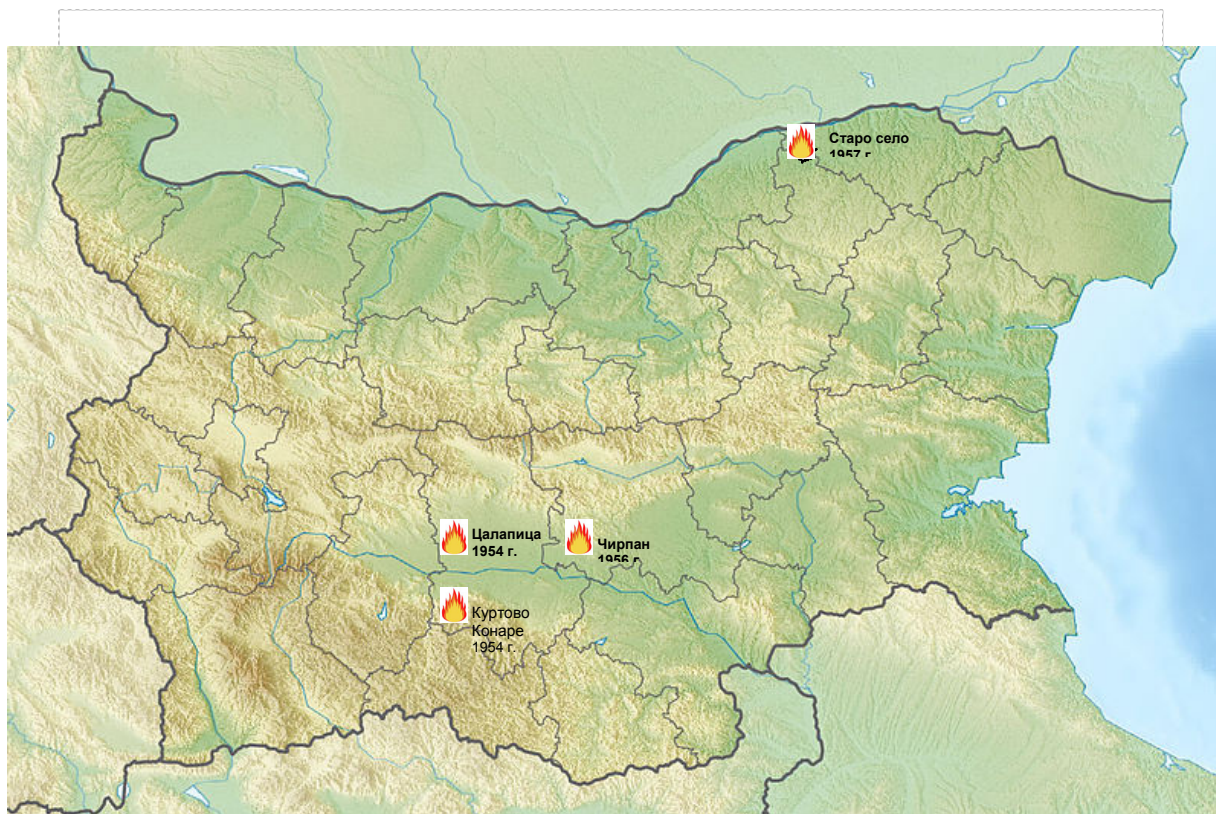
най-често като самоограничаващо се фебрилно заболяване, атипична пневмония и по-рядко хепатит.

Първият случай на Ку-треска в България е описан през 1949г., но епидемиологичните и эпизоотологични проучвания започват по-късно във връзка с аграрната реформа, свързана с колективизацията на земята и животновъдните ферми и кооперирането на земеделските стопани по различни профили. Първият етап на колективизацията включва изграждане на трудови кооперативни земеделски стопанства (ТКЗС) и започване на масова колективизация от 1945 до 1959г. Тези реформи се развиват в съчетание с недостатъчно развита здравна мрежа, недостатъчен ветеринаро-медицински контрол, откъслечна регистрация и диагностика по отношение на разглежданата нозологична единица.

Концентрацията на домашни животни (особено крави и овце) и благоприятните природни фактори осигуряват циркулацията на *S. burnetii* в природата (кърлежи, диви животни), като формират в страната множество природни огнища на Ку-треска. Изследванията по отношение позитивни за *S. burnetii* животни (в проценти) правени в различни части на страната през този период сочат следните резултати: при овцете в неендемичните райони позитивни за *S. burnetii* са 6%, а в ендемичните - 100%, при говедата тези проценти са съответно 5% и 31 %, а при козите - 7% и 34 % (серологично позитивни чрез реакция свързване на комплекта (РСК). При изследваните кърлежи, изолацията на *S. burnetii* достига 26 % в Югозападна България и 22% в Северозападна България.(7;175)

За периода до 1960 г. регистрацията на заболявания от Ку-треска сред хора е частична до липсваща. Ретроспективно съществува информация за 4 големи епидемични взрива. (карта 6)

Карта 6. Епидемични взривове от Ку-треска за периода 1954-1960 г.



Първият от тях е от 1954г. в с. Цаланица, Пловдивско, през месеците януари - март 1954г. с 67 заболели.

Селото се намира в сърцето на Горнотракийската низина с надморска височина достигаща 186 м. (И. Цончев). През март 1954г. е регистриран епидемичен взрив в с. Куртово Конаре, Пловдивско с 12 заболели (С. Ангелов). Селото се намира на 190м. надморска височина на равнина в подножието на Родопите, на 17 км. югозападно от гр. Пловдив. В близост до селото се намира р. Въча и Стара река. При тези два взрива от 1954г. във връзка с характера на животновъдството в района източник на инфекция са овцете, а водещият механизъм на предаване е въздушно-прахов (инхалаторен). (172)

През 1956г. е регистриран епидемичен взрив от Ку-треска в гр. Чирпан с 18 заболели (Л. Шиндаров). Намира се в област Стара Загора на 39 км югозападно от Стара Загора и на около 50км от гр. Пловдив в южното

подножие на Чирпанското възвишение, на 168м надморска височина. Източникът на инфекцията остава неизвестен, предполага се въздушно-прахов механизъм на предаване.(22;29)

През 1957г. през месеците март-април е описан епидемичен взрив от Ку-треска в с. Старо село, община Тутракан, област Силистра с 32 заболели (Л. Цветанов). Селото се намира в Дунавската равнина (27 м надморска височина), на 5 км от река Дунав, в долината на някогашната Стара река (в момента реката е пресъхнала, но археологични данни доказват, че по нея някога са плавали кораби). Източникът на инфекцията и механизъмът на предаване остават недиференцирани. (22;29)

Сезонността на инфекцията от Ку-треска сред хората през този период от 1949 до 1960г. е зимно-пролетна с пик през м. март, за което съдим по описаните епидемични взривове и е свързана вероятно с отглеждането на овце. По брой на отглеждани овце на единица площ България се нарежда на едно от първите места в света. Този вид животни са съхранили от своите диви прародители сезонност в заплождането и агненето. Тъй като в природата раждането на приплодите трябва да става в най-благоприятния сезон - пролетта, то заплождането става толкова месеци назад, колкото е продължителността на бременността. Ако за нашите климатични условия (а също и терени - планински и равнинни), най-благоприятно време за новородените е от средата на месец февруари до средата на месец април, то при 5 месечната бременност размножителният сезон (заплождането) е периодът от средата на м. септември до средата на м. ноември. В равнинните райони заплождането е с 1-2 месеца по-рано от това в планинските и полупланинските райони. Овцете и другите домашни животни боледуват от Ку-треска безсимптомно, но с изразена бактериемия. Инфекцията е с тенденция за хронифициране и локализиране в матката и млечните жлези. Най-големи количества коксии се съдържа в плацентата, околоплодните ципи и течности на болните животни. (114;134;140) Човекът се заразява най-

често чрез вдишване на прахов аерозол. Заразяващата доза е ниска, като трябва да отбележим, че данните показват, че първофазната коксиела е високовирулентна и за инфектиране на човек е достатъчно инхалиране на един микроорганизам (В. Войнова) (48). От изложеното може да заключим, че наблюдаваната сезонност при този първи разглеждан период е свързана с пуерпералния период при овцете като се има предвид и инкубационния период при хората, който е средно 2 -3 седмици (интервал на вариации от 4 дни до 6 седмици).

Вторият период обхваща годините 1961-1980г.. Регистрацията на заболелите от Ку-треска се подобрява, но все още е непълна(медицинското и ветеринарното обслужване в страната се подобрява, но не се отразяват епидемичните взривове).

За периода е характерно началото на механизацията в селското стопанство, в частност в животновъдството. Разраства се процесът на миграция на населението от селата към градовете. През септември 1969 г. на Септемврийския пленум на ЦК на БКП се взема решение да се направи ново обединяване на ТКЗС, като се премине към създаване на аграрно-промишлени комплекси (АПК). Очаква се, че концентрацията на ресурси и специализация ще доведе до стабилна икономика в селата.

На фигура 3 е показана заболяемостта (на 100 000 население в България) от Ку-треска през периода 1961-1980г. От графиката е видно, че през този период официалната регистрация е частична - заболяемостта варира от 0 до 1,5 ‰ със завишаване през периода 1968-1971г. и пик през 1970г. със 131 заболели, заболяемост 1,5‰ (70 в Плевенска област, 34 в Разградска и 27 в Русенска област). (табл. 2)

Фигура 3 Заболяемост от Ку-треска в България (1961-1980 г.)

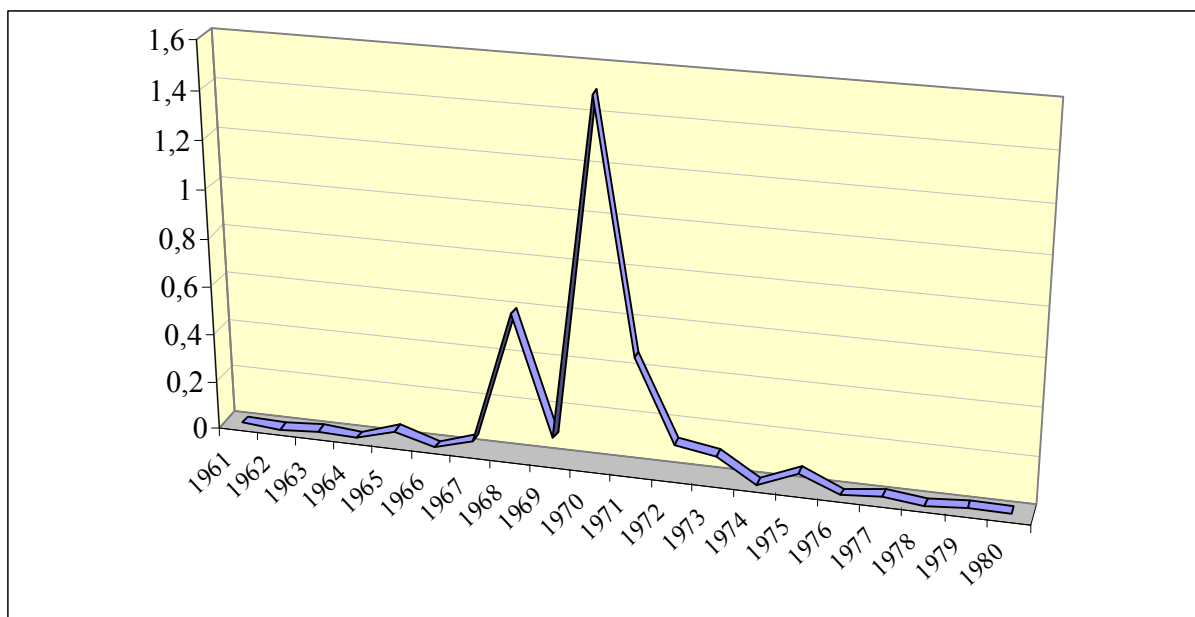


Табл. 2 КУ-ТРЕСКА (1961-1980)

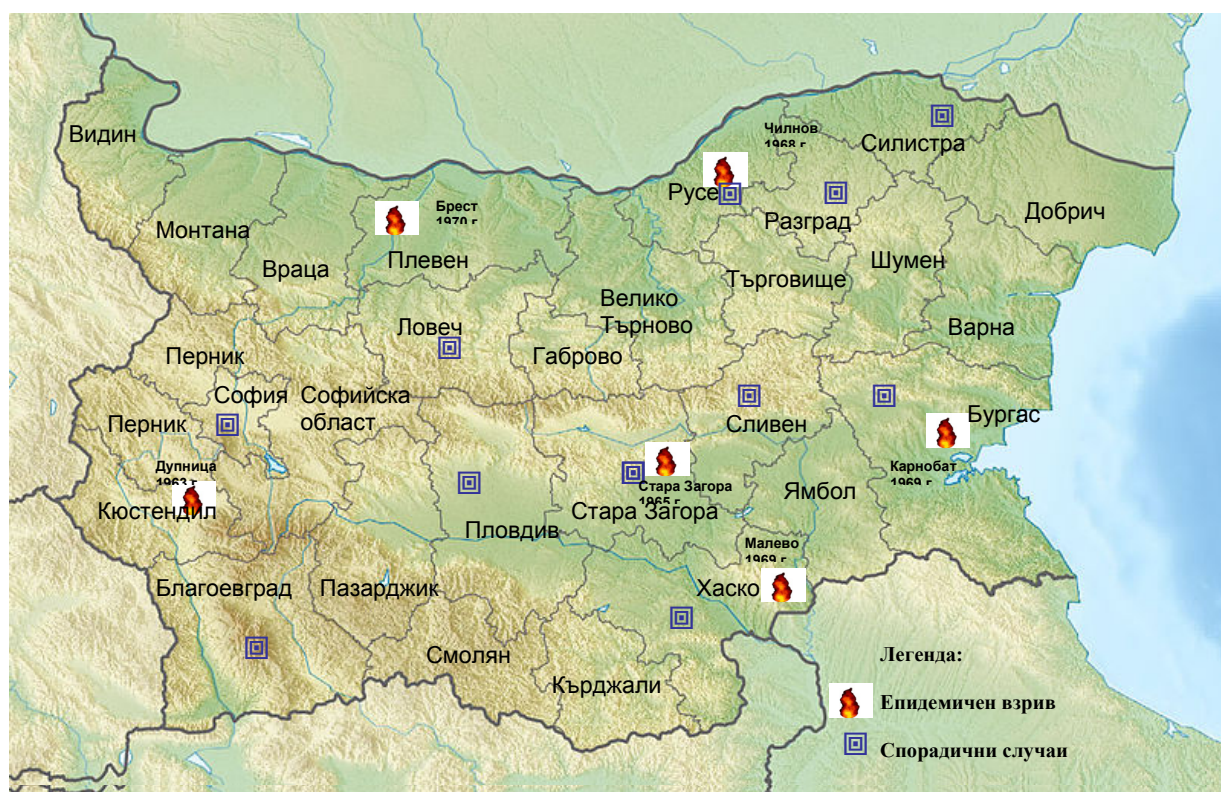
Година	Заболели	Заболяемост	Починали	Смъртност	Леталитет
1961	1	0,01	0	0,00	0,00
1962	0	0,00	0	0,00	0,00
1963	1	0,01	0	0,00	0,00
1964	0	0,00	0	0,00	0,00
1965	4	0,05	0	0,00	0,00
1966	0	0,00	0	0,00	0,00
1967	4	0,05	0	0,00	0,00
1968	53	0,60	0	0,00	0,00
1969	8	0,10	0	0,00	0,00
1970	131	1,50	0	0,00	0,00
1971	40	0,47	0	0,00	0,00
1972	11	0,13	0	0,00	0,00
1973	9	0,10	0	0,00	0,00
1974	0	0,00	0	0,00	0,00
1975	6	0,07	0	0,00	0,00
1976	0	0,00	0	0,00	0,00
1977	2	0,02	0	0,00	0,00
1978	0	0,00	0	0,00	0,00
1979	1	0,01	0	0,00	0,00
1980	1	0,01	0	0,00	0,00

Частично отразени или неотразени в официалната статистика остават регистрираните през периода 1961-1980г. шест епидемични взрива от Ку-

треска, за които ретроспективно сме обобщили наличните данни от научни трудове и неофициална информация от миналото и публикации от последните две десетилетия. (карта 7)

Първият епидемичен взрив е регистриран през м. март 1963г. в гр. Дупница. Градът е с котловиден до нископланински релеф, с надморска височина 530-540м. Регистрирани са 21 случая на Ку-треска сред хора с източник на инфекция - овце и крави и въздушно-прахов механизъм на предаване (В.Сербезов)(21;29;48).

Карта 7. Епидемични взривове и спорадични случаи от Ку-треска в България (1961-1980г.)



През март 1963г. съществуват данни за епидемичен взрив в гр. Стара Загора с 50 заболели, източник на инфекция - овце и въздушно-прахов механизъм на предаване (Г. Манолов) (29). Градът е разположен в източната част на Горнотракийската низина на средна надморска височина от 196 м.

От януари до април 1968г. в с. Чилнов, област Русе са описани 64 случая на Ку-треска с източник на инфекция овце и въздушно-прахов механизъм на предаване. За същата година по официални статистически данни случаите на Ку-треска в България са 53, заболяемост 0.6, много по-висока от предходните години (между 0 и 0,05 ‰), но разминаваща се с действителната заболяемост от тази инфекция. (6;7)

През следващата година, 1969г., официално са регистрирани 8 случая на Ку-треска. Неофициалните данни сочат два епидемични взрива през тази година.

Първият от тях е в село Малево, област Хасково, село в Южна България с надморска височина 125 м. За месеците февруари и март 1969г. са регистрирани 21 случая на Ку-треска при хора с източник на инфекция овце и въздушно-прахов(капков) механизъм на предаване (Т. Илиев).(7; 21)

През м. февруари в гр. Карнобат, област Бургас, с надморска височина 174 м. са регистрирани 20 случая на заболели сред хора с източник на инфекция овце и въздушно-прахов механизъм на предаване (Л. Бояджиев). Релефът в по-голямата си част е равнинен, прорязан от долините на реките Мочурица и Русокастренска. (5;7)

Няма данни за епидемична връзка между двата епидемични взрива в Югоизточна България.

За разглеждания 20-годишен период най-големия епидемичен взрив е регистриран между февруари и май 1970г. в с. Брест, намиращо се в Северна България, област Плевен, с надморска височина 32 м. Заболяват 204 души, източник на инфекция са овце, а механизмът на предаване инхалаторен (Е. Каменов) (21; 22; 29; 148) .

Недостатъчните данни за периода не ни позволяват да направим съществени изводи за епидемиологичните особености на Ку-треската в страната. Данните недвусмислено сочат, че овцете продължават да бъдат основен източник на инфекция по инхалаторен механизъм. Съдейки от

ретроспективно и документално проучените епидемични взривове сезонността е зимно-пролетна (януари-май) с пик през месеците февруари и март и вероятно е в пряка корелация с пуерпералния период при домашните животни в частност овцете. Серологичните тестове сред животни чрез РСК не са отдиференцирани според разглежданите от нас периоди. Данните, с които разполагаме са, че за периода 1950-1976г. са изследвани 1417 кози и 17088 овце в различни области на България и позитивни за *S. burnetii* са съответно 20,5% и 16,7 %.

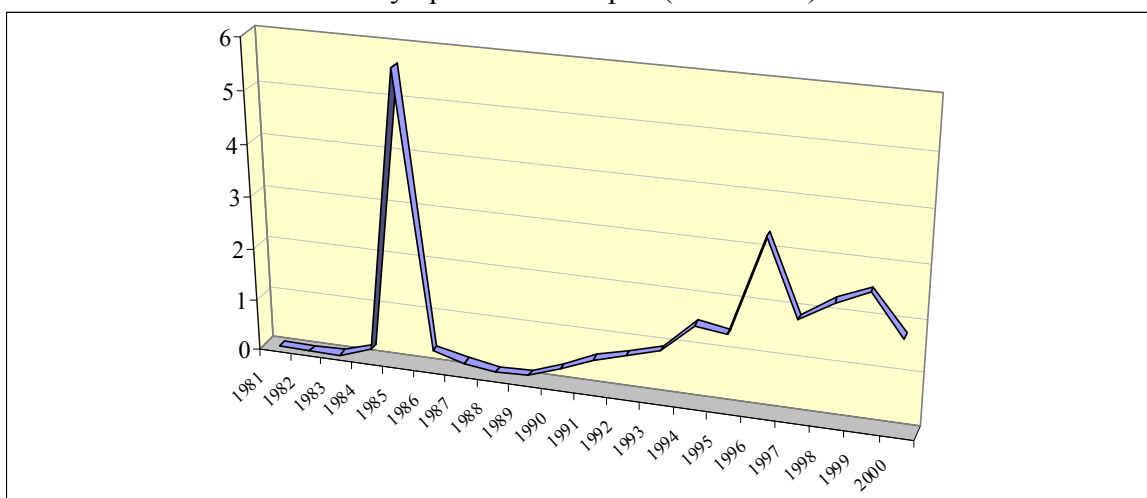
През този период, вероятно поради промените от социално-икономическо естество, промяна на бита на хората (т.е. действието на социалния фактор) и миграцията към градовете виждаме, че 3 от епидемичните взривове (50%) са регистрирани в средно-големи (Дупница и Карнобат) и големи (Стара Загора) за мащабите на страната градове, за разлика от предходния разглеждан период, където заболяемостта в селата надвишава чувствително тази в градовете.

За периода 1981-1990г. с влизането на автоматизираната система за регистрация на острите заразни заболявания през 1982г. се наблюдава подобрена регистрация и вследствие на това завишаване на заболяемостта от 0,01 до 5,64 ‰ (1985 г. - 505 заболели). (табл.3)(фиг.4)

Табл.3 КУ-ТРЕСКА (1981-1990)

Години	Заболели	Заболеемост	Починали	Смъртност	Леталитет
1981	2	0,02	0	0,00	0,00
1982	1	0,01	0	0,00	0,00
1983	1	0,01	0	0,00	0,00
1984	19	0,21	0	0,00	0,00
1985	505	5,64	0	0,00	0,00
1986	31	0,35	0	0,00	0,00
1987	17	0,19	1	0,01	5,08
1988	9	0,10	0	0,00	0,00
1989	12	0,13	0	0,00	0,00
1990	31	0,34	0	0,00	0,00

Фиг. 4 Заболяемост от Ку-треска в България (1981-2000)



След 1990г. във връзка с политическите и икономически промени у нас, селското стопанство се трансформира на пазарни принципи и това доведе до промени в животновъдството като отрасъл. Измени се вида на собствеността, едрото животновъдство с ферми извън населените места се трансформира в дребно, с малки ферми вътре в населените места. Тази промяна доведе и до изменение на видовия състав на отглежданите животни - броя на овцете намалю (напр. през 1984г. са отглеждани 10 978 000 овце, а през 1995г. този брой е 3 397 000) като около 90 % от частните животновъди са отглеждали до 10 овце, а останалите 10 % - от 10 до 100 овце. От друга страна няма друг вид селскостопански животни освен козите, при които да се отбелязва такова нарастване - например през 1988г. са се отглеждали 428 000 кози, а в настоящето те са над 1,2 милиона. Това от своя страна постепенно сменя източника на инфекция в антропоургичните огнища на Ку-треска, от овцете към козите, като козите започнаха да доминират. По отношение на размножаването, което обикновено има пряка връзка със заболяемостта от Ку-треска трябва да се отбележи, че козите са по-плодовити, имат по-ясна сезонност при размножаването, бързо растат и се развиват и достигат полова зрялост още на 6-7 месечна възраст. Поради тези и други причини сезонността

на Ку-треската у нас постепенно се измести от зимно-пролетна към пролетно-лятна.

През 90-те години на XX век заболяемостта от Ку-треска сред хора варира от 0,61 ‰ (1991г.) до 2,56 ‰ (1999г.) и 3,33 ‰ (1996г.).(табл.4)

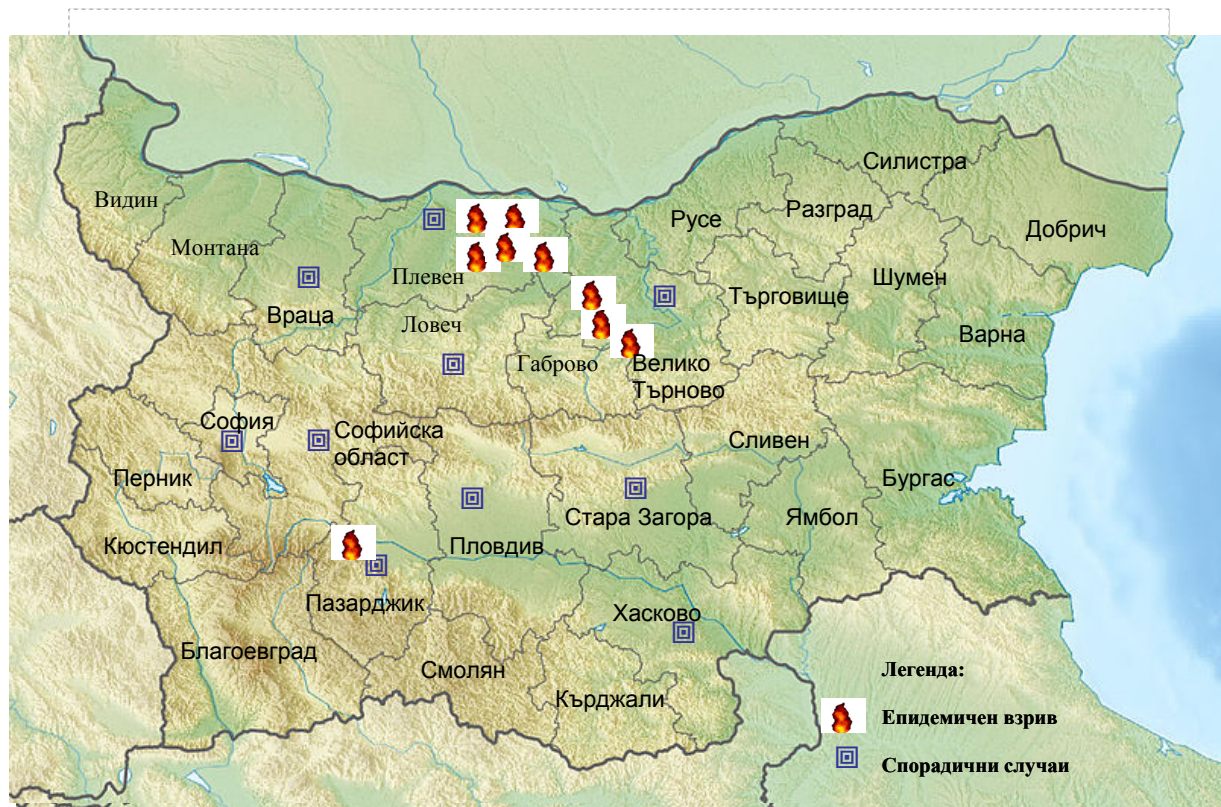
Табл.4 КУ-ТРЕСКА (1991-2000)

1991	55	0,61	0	0,00	0,00
1992	66	0,78	0	0,00	0,00
1993	81	0,95	0	0,00	0,00
1994	129	1,53	0	0,00	0,00
1995	122	1,44	0	0,00	0,00
1996	282	3,33	0	0,00	0,00
1997	158	1,88	0	0,00	0,00
1998	191	2,28	0	0,00	0,00
1999	215	2,56	0	0,00	0,00
2000	147	1,79	0	0,00	0,00

През тези два периода са регистрирани четири епидемични вълни, в частност епидемични взривове, описани от водещи наши специалисти като тези данни не са влезли в официалната статистика в пълнота във връзка най-вероятно от една страна с липсата на лабораторно потвърждаване на всички случаи и от друга - икономически и политически целесъобразности. Например, между 1982г. и 1985г. във Врачанска област (Кнежа, Бреница, Лазарово, Еница) са заболели 725 души с Ку-треска. (Г. Кебеджиев) (7; 21) Интензивността на епидемичния процес по месеци, формиращ кривата на сезонността показва следното: през периода февруари - април 1982г. са регистрирани 102 заболели, през периода февруари - май 1983г. - 127 заболели и за периода февруари - май 1985 г. - 80 заболели. Официалната регистрация за периода за България не отговаря на действителната с оглед и възникналите по същото време още три епидемични взрива в област Велико Търново. Най-засегнатият град при тези епидемични вълни е бил град Кнежа, област Плевен. Той е административен и стопански център на едноименната община Кнежа и заема централната част на равнината между реките Дунав (на север),

Искър (на изток) и Скът (на запад), с надморска височина 136м. Районът на гр. Кнежа в климатично отношение се отличава от тези на други селища. Характеризира се с остри и студени зими, със силни ветрове, ветровита пролет и горещо лято.(7; 29; 48; 148)(карта 8)

Карта 8. Епидемични взривове и спорадични случаи от Ку-треска в България 1981-2000г.



Източник на инфекция при епидемичния взрив са овце и крави, а предполагаемите механизми - въздушно-прахов и покривен (при обслужване на животни най-често по време на раждане, най-често през наранена кожа).

Другият епидемичен взрив е регистриран в периода декември 1983г. - януари 1984г. в село Ресен, област Велико Търново. Регистрирани са 105 заболели, източник на инфекция са овце, а механизмът на предаване въздушно-прахов. (Г. Кебеджиев) Село Ресен се намира на 69 м. надморска височина, на 18 км северно от гр. Велико Търново в Дунавската равнина. (7;21;29)

През периода ноември 1984г. - март 1985г. е регистриран епидемичен взрив в град Павликени, област Велико Търново с 383 заболели (630 по данни на В. Сербезов (22;29)), а година по-късно (ноември 1984-март 1985г.), епидемичен взрив в град Полски Тръмбеш област Велико Търново с 30 заболели (Г. Кебеджиев). Източник на инфекцията са овце, а механизъм на предаване - въздушно-прахов.

Вероятността епидемичните взривове в област Плевен и трите в област Велико Търново да са свързани по отношение източника на инфекцията, фактори на предаване на инфекцията и съответно механизма на предаване е голяма поради териториалната свързаност на районите и времевата последователност във възникването им. Серологичните изследвания за периода сред животни за серопреваленс на *S. burnetii* показва, че за периода 1977-1988г. са изследвани 20 086 говеда, като серопозитивни са били 11,8%, 1 791 кози като серопозитивни са били 10,8 %, 16 593 овце като серопозитивни са били 18,8%, което също ни насочва към източник на инфекцията при разглежданите епидемични взривове - овцете.

През 90-години на миналия век е регистрирана епидемия от Ку-треска в град Панагюрище, област Пазарджик. Град Панагюрище се намира в планински район, в Същинска Средна гора на 550 м. надморска височина.

В края на 1992г. и началото на 1993г. (непосредствено след грипна епидемия) и втора епидемична вълна от м. януари до м. юни 1993г. възниква епидемичен взрив в град Панагюрище. Регистрирани са повече от 2 000 случая с клинична картина на остра респираторна инфекция и бронхопневмония. Атипична пневмония е диагностицирана посредством рентгеново изследване при 589 случая, а 254 от тях са хоспитализирани в местна болница. Ку-треската е потвърдена серологично едва в края на епидемията. Най-засегнатата възраст е 20-59г., но се отбелязва висока заболяемост и сред други възрастови групи: < 6г. и 7- 19г.

Повечето пациенти не се занимават с животновъдство или с преработка на продукти от животински произход. Пикът на заболяемостта е между месеците април и юни. Тази епидемична крива, както и серологичните изследвания сред домашни животни (кози 26 % серопозитивни от 969 изследвани и овце 28 % серопозитивни от 421 изследвани, (В.Сербезов) (22; 29) насочва вниманието към козите като източник на инфекция поради пуерпералния период на тези домашни животни през тези месеци. Ку-треската не остава ограничена в този район, а се разпростира на запад през април и юни 1995г. в Ихтиман (данните, с които разполагаме ретроспективно са на база серопозитивни от изследвани пациенти с ОРЗ и бронхопневмония в този и в другите региони. В случая за Ихтиман 19 от 21 изследвани с клиника на Ку-треска са били серопозитивни) и през април 1995г. в Елин Пелин (9 от 9). На северозапад от Панагюрище епидемичната вълна достига Ботевград (май-юли 1996г., 26 серопозитивни от 44 изследвани) с последваща втора вълна - март - юни 1997г. (24 от 52). На юг епидемичният процес обхваща гр. Стара Загора през периода май-юни 1997г., (24 от 52) и на северозапад Враца (март - юни 1997 г. 37 серопозитивни от 61 изследвани) и Варна (февруари - март 1997г., 28 от 35 изследвани. (В. Кебеджиев). Трябва да отбележим, че съществуват оскъдни данни за епидемични взривове от Ку-треска през периода 1996-2000г. и в Сопот (Пловдивска област), Троян (Ловешка област) и Плевен.(7;48;148)В обобщение за периода 1981-2000г. трябва да отбележим продължаващата тенденция от предходното десетилетие на засягане приоритетно на градското население в сравнение със селското, тенденции свързани с урбанизацията и обезлюдяването на селата, подобрена регистрация на Ку-треската като инфекциозна единица и изместването на сезонността към пролетно-летните месеци във връзка с родилната дейност при козите като основен източник на инфекция за Ку-треска (март-април) в сравнение с овцете, които раждат малките си през месеците януари-февруари.

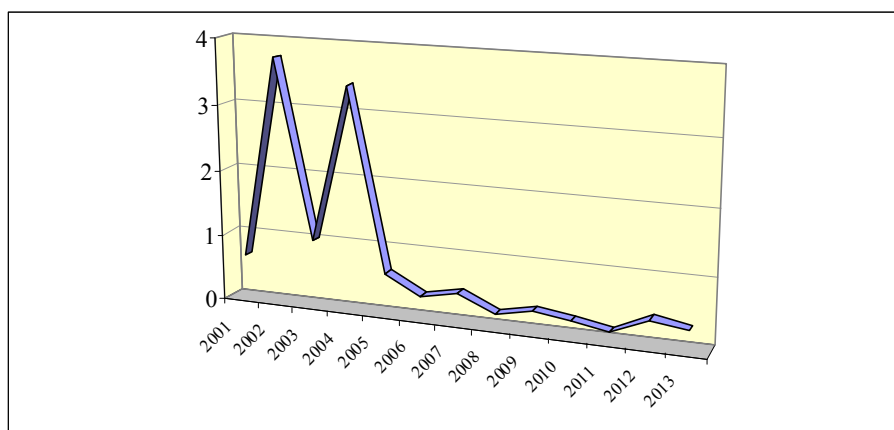
Трябва да отбележим, че поради липса на добра колаборация и неотчитане на епидемичната обстановка, в някои от случаите Ку-треската се диагностицира късно, което води до неефикасност на предприеманите противоепидемични мерки и обхващане на други територии. Епидемиологичната диагноза, разбира се базирана не само на епидемиологични данни, но и на серопреваленс на *S. burnetii* сред домашните животни, по области често изпреварва клиничната диагноза. Науката е доказала, че клинично изявените случаи са 40 %, като хоспитализация се налага само в около 10-15 % от тях (или общо в около 2 %) от всички случаи на Ку-треска, включително 60 % безсимптомна инфекция.(43;134) Реалното разпространение на Ку-треската в България е поне двукратно по-високо от регистрираната клинично изявена инфекция.

През новия век заболяемостта от Ку-треска сред хора в България се движи между 0,16 ‰ (2011г.) до 3,40 ‰ (2004г.) и 3,74 (2002г.)(табл.5)(фиг.5) Развитието на науката дава възможност за напредък в диагностичните методи и в резултат на това продължава тенденцията от предходното десетилетие към все по-пълна регистрация на случаите. Влияние върху този процес оказва и смяната на социално - икономическото устройство в България. Така например абсолютният брой регистрирани случаи на Ку-треска за периодите 1961-1970г., 1971-1980г. и 1981-1991г. са съответно 202, 70 и 628, докато в следващите десетилетия 1991-2000г. и 2001-2010г. той нараства съответно до 1446 и 850.

Табл. 5 КУ-ТРЕСКА (2001-2013)

Година	Заболели	Заболяемост	Починали	Смъртност	Леталитет
2001	57	0,68	0	0,00	0,00
2002	275	3,74	0	0,00	0,00
2003	80	1,02	1	0,01	1,25
2004	267	3,40	0	0,00	0,00
2005	49	0,63	0	0,00	0,00
2006	27	0,35	1	0,01	3,70
2007	36	0,47	0	0,00	0,00
2008	17	0,22	0	0,00	0,00
2009	24	0,32	0	0,00	0,00
2010	18	0,24	1	0,01	5,56
2011	12	0,16	0	0	0
2012	29	0,40	0	0	0
2013	23	0,32	1	0,01	4,35

Фиг. 5. Заболяемост от Ку-треска в България (2001-2012г.)



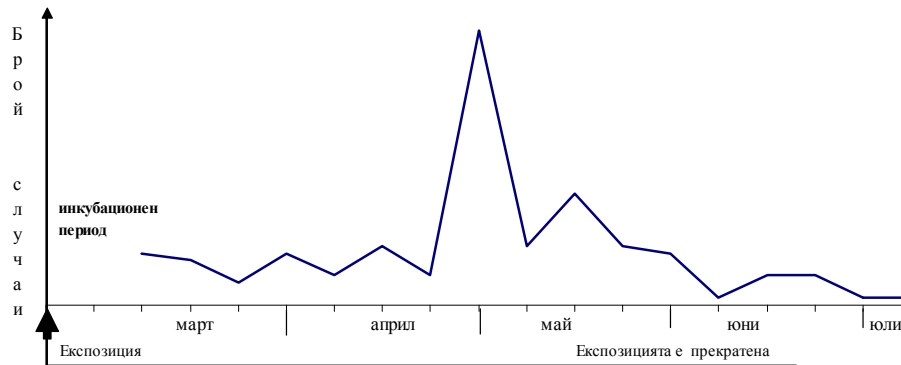
През 2002г. е регистриран и описан епидемичен взрив в Етрополе (Софийска област) със 125 заболели, а през 2004г. епидемичен взрив в Ботевград (Софийска област) с 220 заболели.

Етрополе се намира в Софийска област и от много векове е важен кръстопът, свързващ Дунав с Македония и Тракия, тъй като се намира в близост до два важни Старопланински прохода - Етрополски и Златишки. От месец март до месец юли 2002г. в град Етрополе е регистриран епидемичен взрив от Ку-треска със 125 заболели.

Предполагаеми източници на инфекция са овце и кози, а предполагаем водещ механизъм на инфекция е въздушно-праховия.

Заболелите по месеци са както следва: месец март 23, м.април - 53, м.май - 38, м.юни - 10, м.юли -1. На фиг. 6 сме изобразили епидемичната крива на този епидемичен взрив.

Фиг. 6 Епидемичната крива на епидемичен взрив от Ку-треска в Етрополе през 2002 г.



Въпреки, че вероятно става въпрос за точков източник на инфекция поради неефикасност на взетите противоепидемични мерки, по-продължителната резистентност на *S. burnetii* във външна среда и атмосферната дисперсия на причинителя в зависимост от климатичните условия обуславят продължителността на епидемичния процес (4 месеца).

В подкрепа на предполагаемия въздушно-прахов механизъм е и факта, че домовете на по-голяма част от болните са в районите около трасетата за извеждане на кози, овце и крави от града към пасищата.

От регистрираните 125 случая 11 са живущи в околните села (с.Рибарица - 2, с. Малък Искър - 1, с. Лъга - 3, с. Лопян - 2, с. Бойковец - 1, с. Ямна - 1, с. Брусен - 1).

Възрастовото разпределение е характерно за заболяването Ку-треска, като най-засегната е активната възраст между 20 и 50г. със 67,2 %, под 18г. са 15,2 %, между 50 и 59г. са 7,2 %, а останалите над 60г.

На 30.04.2002г. (2 месеца след началото на взрива) диагнозата Ку-треска е потвърдена серологично. Взети са материали (серум от 12 животни) и при 11 от тях се доказва *S. burnetii*. От изследваните в следващите дни животни

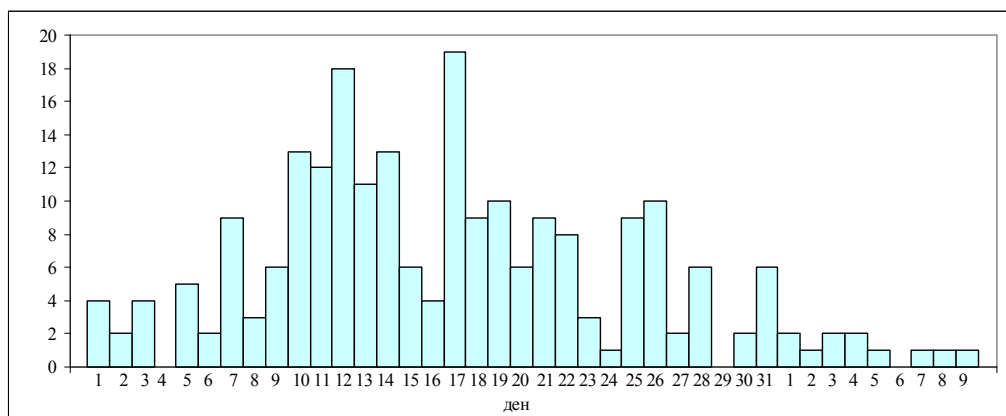
процентното разпределение на позитивни за *S. burnetii* по видове е както следва: кози - 100 % позитивни, овце - 57 % и крави 66 %.

Професионалната структура на заболялите е свързана с отглеждане на кози (11 заболяли); на овце (12 заболяли), на крави (5 заболяли), на кози и овце (6 болни), на крави и други селскостопански животни (6 болни), на котки и кучета (13 заболяли) и имали контакт с домашни животни (12 заболяли) или общо 65 заболяли (52 %). Проучването потвърди, че при 24,8 % е възможна експозиция с градински тор, поради извършваните в периода, предхождащ епидемията селскостопански дейности. Петима са работещи в областта на млекопреработването и месопреработването или 3,2 %.

От 01 май до 09 юни 2004г. е регистриран епидемичен взрив в гр. Ботевград, Софийска област с 220 заболяли. Градът се намира на около 45 км североизточно от София.

Епидемичната крива на заболяването по дни е показана на фиг.7

Фиг.7 Първична атипична пневмония при заболяли с Ку-треска (бр. хоспитализирани) по дни, май-юни 2004г., Ботевград

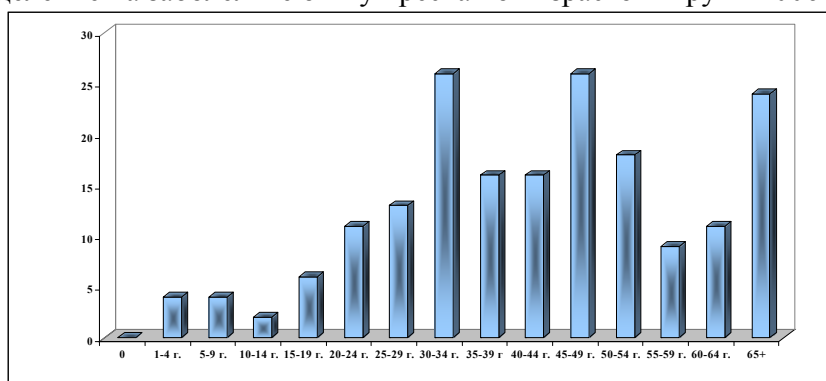


При проучването на епидемичния взрив в Ботевград е установено, че 168 от случаите са от град Ботевград, останалите 52 от съседни села. най-висока заболяемост е отчетена в гр. Ботевград - 8,19 на 1000 жители. Средната възраст на заболялите е 37,5 години (най-засегнати 25-62 години), 22 от пациентите са под 5 години, а двама са над 80 години. Съотношението по пол мъже-жени е 1,47:1 (или 131 мъже и 89 жени). Серологични изследвания

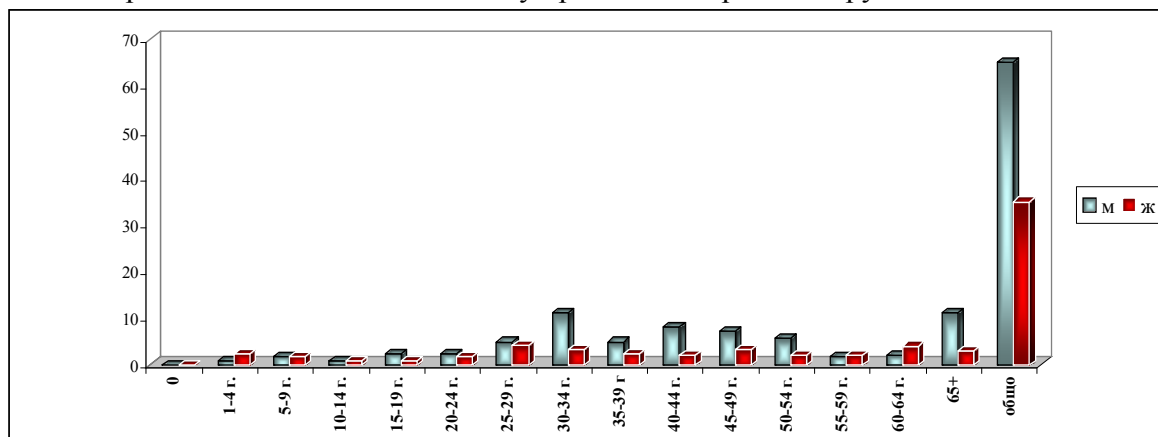
сред животни в района показват висока сероконверсия сред овце (21%), кози (40 %) и говеда (20,8 %). (14;141;175)

Разпределението на заболелите от Ку-треска по възрастови групи за периода 2006-2013г. показва, че най-засегнати възрастови групи са 30-34г., 45-49г. и над 65г. Няма регистрирани случаи под 1 година, а от 1 до 4г. са регистрирани само 4 случая. Съотношението мъже : жени е 65% срещу 35 %.(14;175)(фиг.8, фиг.9, фиг.10)

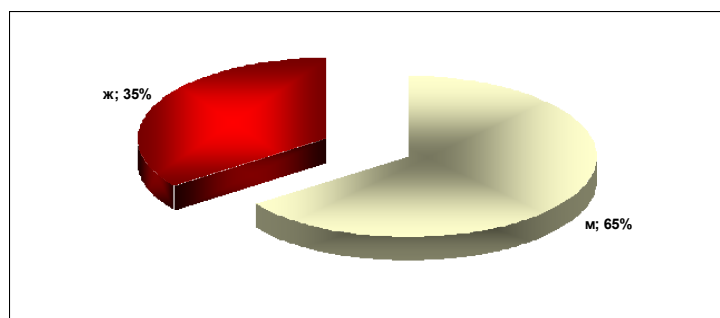
Фиг. 8 Разпределение на заболелите от Ку-треска по възрастови групи 2006-2013 г.



Фиг.9 Разпределение на заболелите от Ку-треска по възрастови групи и пол 2008- 2013 г.



Фиг.10 Разпределение на заболелите от Ку-треска по пол 2008-2013 г.



Резултатите от анамнезата при хоспитализацията показват, че само за 8 от анкетираните има данни, че са отглеждали животни, като данните са непълни и не може да се направят изводи.

Предполагаме механизъм на предаване е инхалаторен. В подкрепа на това са данните от местната метеорологична станция за гръмотевична буря със силен вятър, но без дъжд на 2 май и вятър със скорост на 5м/сек. за 3 дни между 4 и 5 май. Тези атмосферни явления са допринесли за атмосферната дисперсия на причинителя и осъществяването на въздушно-прахов механизъм на предаване на инфекцията.

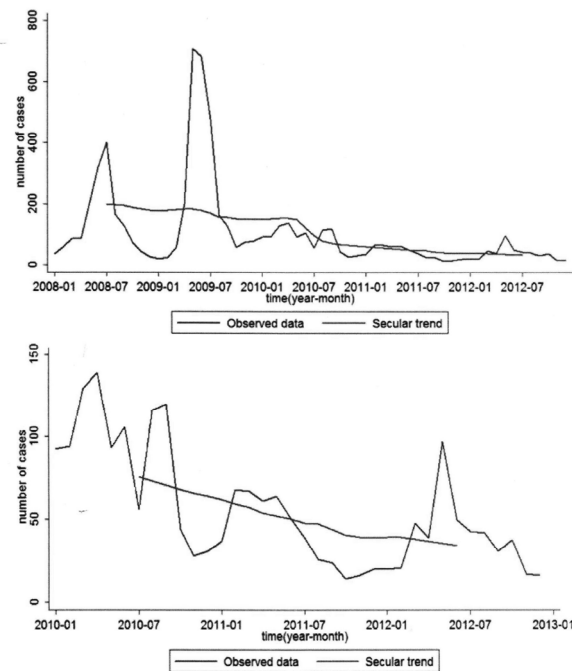
За пълнота към нашите проучвания трябва да добавим картината по отношение на Ку-треска в държавите от Европейския съюз. За периода 2008-2012г. пикът на заболяемостта е 2008 и 2009г. (фиг.11)

Обикновено епидемиите от Ку-треска са с къса продължителност и противоепидемичните мерки са насочени към елиминиране на източниците на инфекция.(88;103;104)

Повечето епидемии от Ку-треска са с инхалаторен механизъм на заразяване и една от характеристиките на този тип епидемии е наличието на точков източник/фактор на предаване на инфекцията и едномоментното заразяване на възприемчивите животни/хора.(172;189)

От друга страна при епидемиите от Ку-треска е трудно да се моделира атмосферната дисперсия на причинителя и непрекъснатостта на предаване на *C. burnetii*, като може да се предположи, че хората са били заразени с прекъсване в течение на по-продължителен период от време. На трето място, въпреки, че *C. burnetii* инфекцията се счита за ендемична сред селскостопанските животни в България, точна информация за инфекциозния статус на изследваните стопанства е недостатъчна или липсва.

Фиг. 11. Тенденция в съобщените потвърдени случаи при хора на Ку-треска в Европейския съюз 2008-2012 (горе) и 2010-2012 г. (долу) по абсциса – месеци (години), по ордината – бр. случаи (Данни от Белгия, Кипър, Финландия, Германия, Унгария, Гърция, Ирландия, Норвегия, Холандия, Полша, Португалия, Румъния, Словения, Испания, Швеция, Естония, Литва, Люксембург)



II. КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА ЗАБОЛЕЛИТЕ ОТ КУ-ТРЕСКА В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА 2008 - 2012 г.

Клиничното протичане на Ку-треската се отличава с голямо разнообразие - от безсимптомно протичане до форми с летален изход.

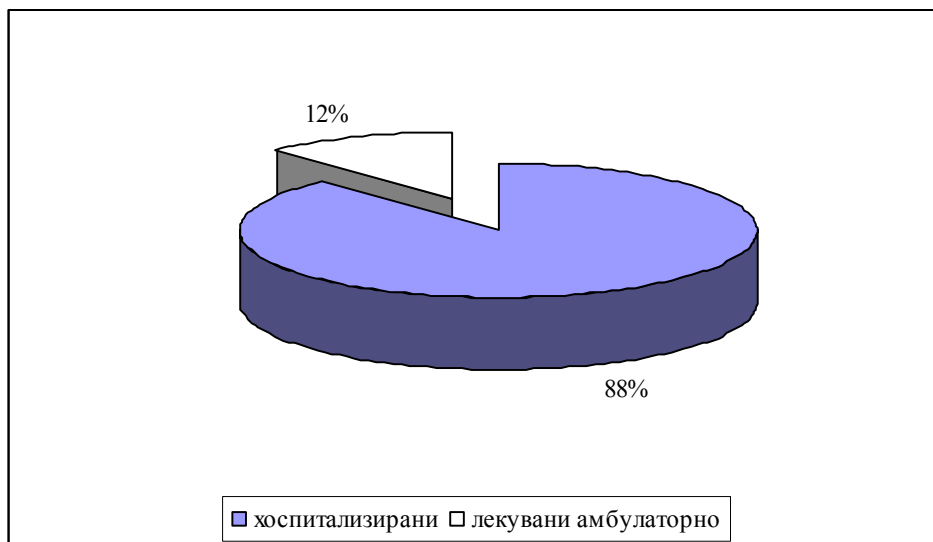
1. Структура на хоспитализираните лица от проучените болни за периода 2008 – 2012 г.

В клиничното протичане на Ку-треската може да различим остра, подостра и хронична форма. Острата инфекция се характеризира с треска, полиморфна клинична картина и често развитие на атипична интерстициална пневмония.

В случаите със средно тежко и тежко или при затегнато протичане с неясна симптоматика и липса на резултат от приложената терапия се налага хоспитализация.

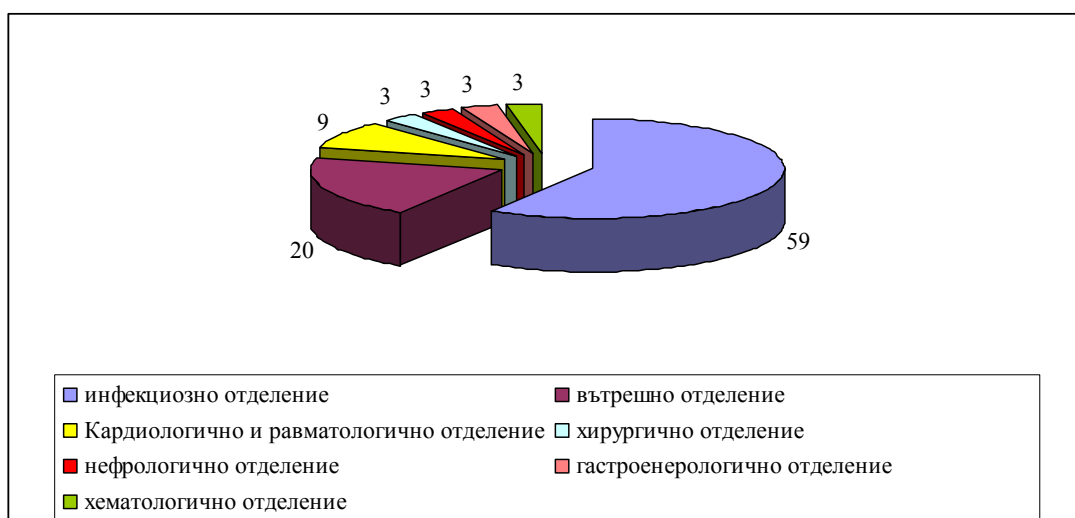
В нашето проучване относителния дял на пациентите, които са били хоспитализирани е 88 %. При останалите 12% диагнозата и лечението са проведени амбулаторно.(фиг.12)

Фиг. 12 Относителен дял на хоспитализирани пациенти от Ку-треска.



В структурата на хоспитализираните лица най- висок относителен дял (59%) заемат тези, постъпили за лечение в отделение по инфекциозни болести. Хоспитализираните във вътрешни отделения са 20%, общо 9 % са били приети и лекувани в кардиологични и ревматологични отделения и по 3 % са лекувани в хирургични, нефрологични, гастроентерологични и хематологични отделения.(фиг.13)

Фиг.13 Структурата на хоспитализираните лица (в%) по профил болнични отделения.



2. Структурно-демографски данни на заболелите от Ку-треска лица

2.1 Разпределение по пол, професия, рискови фактори и възраст

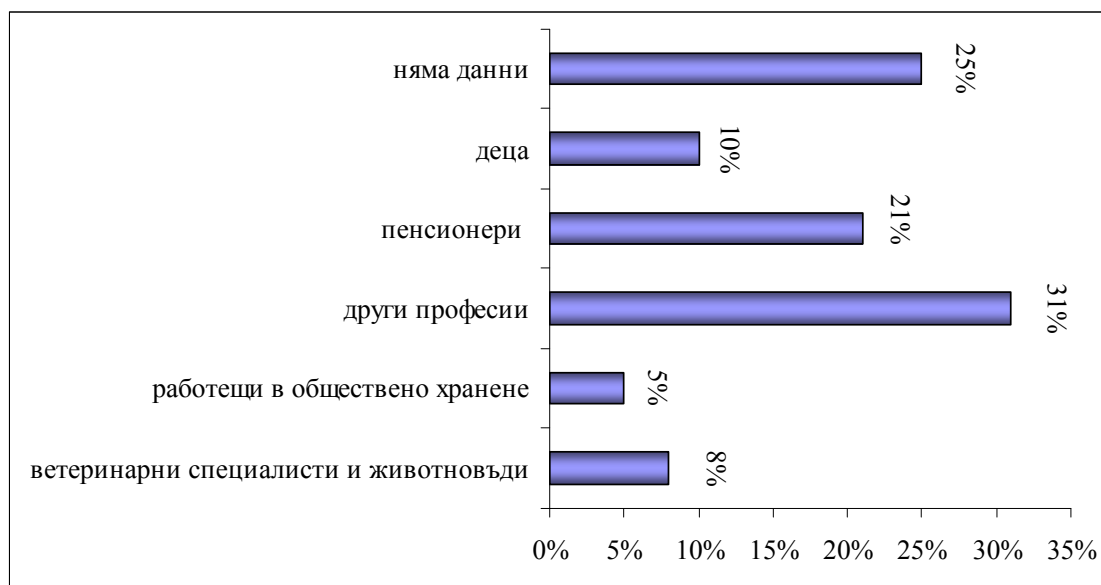
Разпределението по пол при проучените от нас лица е както следва: 54% са мъже и 46 % са жени, т. е. няма сигнификантни различия и можем да направим извода, че възприемчивостта на двата пола към *S. burnetii* е еднаква.(фиг.16)

Ку-треската е природно-огнищна инфекция с ясно открояващи се рискови фактори, свързани с определени професии или допълнителни дейности, свързани с отглеждане на животни и обработка на животински продукти.

В нашето проучване само за 8 % от заболелите е посочена рискова професия - ветеринарни специалисти или животновъди, 5 % са заети в областта на общественото хранене - сервитьори и шофьор, превозващ трупно месо. Лицата, заети с професии, нямащи пряка връзка с разглежданото заболяване са 31%. От проследените болни, 21 % са пенсионери. Децата заемат 10 % от случаите на Ку-треска. За 25 % от разгледаните случаи липсват данни. Можем да направим изводът, че при проучените от нас болни не се откроява водеща професия със съответния професионален риск от заразяване с Ку-треска. Като най-рискова група се очертава групата на пенсионерите, при които рискът е свързан с отглеждането на животни в личните стопанства. При 75% от тях разполагаме с такива данни от проучването.(фиг.14)

При анализа на данните установихме наличие на рискови фактори, независимо от упражняваната от заболелите професия.

Фиг.14 Професионална структура на заболялите с Ку-треска



За директен контакт с животни (овце, кози, коне, кучета, котки, зайци, птици) съобщават 38 % от болните. Директният контакт включва - отглеждане, хранене, отстраняване на кърлежи от отглежданите животни, обгрижване по време на раждане.

Консумиране на сурово или недобре сварено мляко, прясно сирене, контакт с трупно месо съобщават 13 % от пациентите. В повечето случаи се касае за консумация на мляко и млечни продукти, закупени от нерегламентирани, частни производители.

Не се установи контакт с животни, консумация на сурови мляко, млечни и животински продукти, или други рискови фактори при 10 % от заболялите.

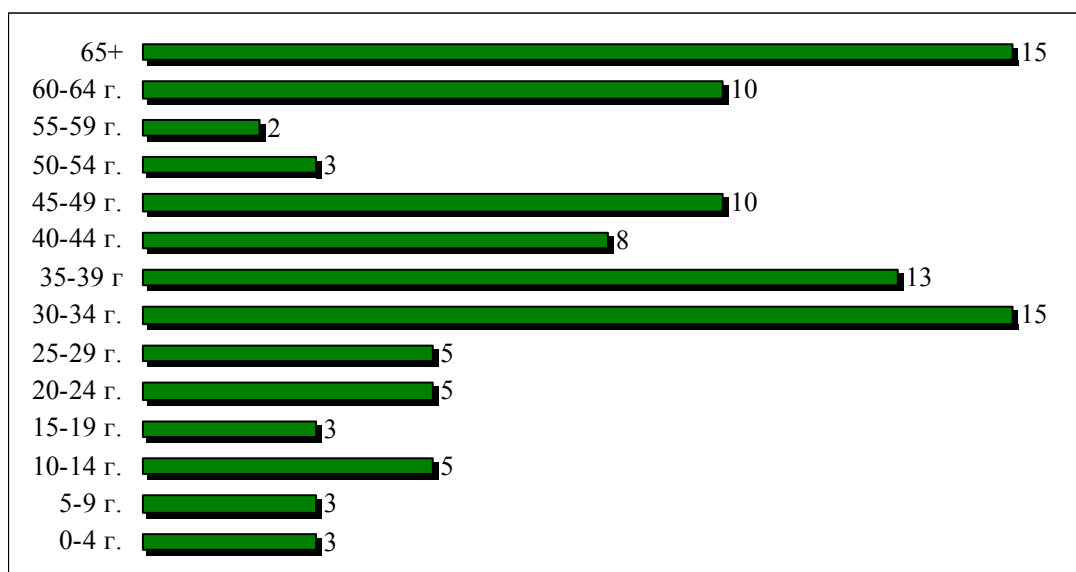
Наличие на фактора запрашеност - разчистване на селскостопански постройки, в които са се отглеждали животни или работа в планински район, силно прахово замърсен наблюдавахме при 8 % от случаите. Болните отричат контакт с животни и консумация на сурови животински и млечни продукти.

Само в 3 % от случаите има категорични данни за ухапване от кърлеж, като при тях симптомите са започнали 20-30 дни след ухапването, т. е. след възможната експозиция.

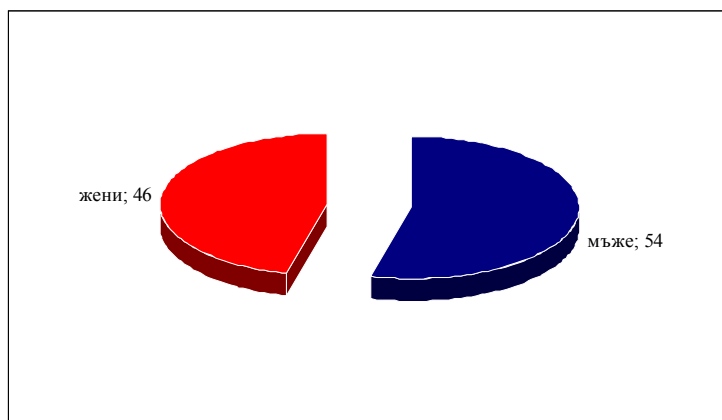
При 28 % от заболялите от Ку-треска няма данни за фактора спомогнал за реализация на механизма на предаване.

Разпределението по възрастови групи е както следва: 0-4 г. - 3 %; 5-9 г. - 3 %; 10-14 г. - 5 %; 15-19 г. - 3 %; 20-24 г. - 5 %; 25-29 г. - 5 %; 30-34 г. - 15 %, 35-39 г. - 11 %; 40-44 г. - 8 %; 45-49 г. - 10 %; 50-54 г. - 5 %; 55-59 г. - 2%; 60-64 г. - 10 %; над 65 г. (15 %). Анализа на данните относно възрастовото разпределение показват, че от Ку-треска боледуват всички възрастови групи, но най-засегнати са тези над 30 г., т.е. заетите с активна трудова дейност. Относително висок процент се наблюдава и при възрастта над 65г. Повисокият процент се дължи на раздробяване на животновъдството през последните години в България и отглеждането на животни в личните стопанства.(фиг.15)

Фиг.15 Възрастова структура на заболялите от Ку-треска.



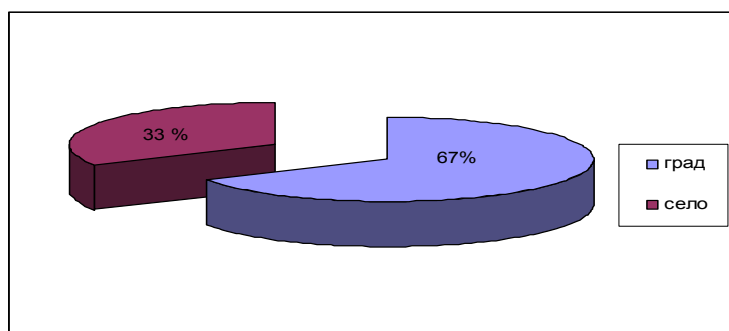
Фиг.16 Структура по пол на болелите от Ку-треска.



2.2 Разпределение по местоживеене

Продължаващата урбанизация в България оказва съществено влияние върху здравно-демографските процеси. Те се изразяват с по-висока заболяемост в градовете в сравнение със селата. Данни на НСИ показват, че в началото на 21 век повече от 2/3 от населението в страната живее в градовете. Проучените от нас случаи на Ку-треска по този показател потвърждават горепосочената тенденция. В последните 30 години се наблюдава засилена миграция на населението от селата към градовете, намаляване на заетите в селското стопанство, промяна в икономическата заетост на хората и от там промяна в структурно-демографските показатели. Наситеността на градовете с медицински специалисти и лаборатории спомага за по-добрата диагностика и съответно регистрация на Ку-треската като инфекциозна единица. Това допринася за парадоксално по-големия брой болели сред градското население.(фиг.17)

Фиг.17 Структура по местоживеене на болелите от Ку-треска.



Заболяемостта в градовете (67 %) е по - висока от тази в селата (33%)

2.3 Разпределение по месеци (сезонност)

Заболяването няма ясно изразена сезонност. В зависимост от преобладаването на един или друг механизъм на предаване на инфекцията сезонността варира. Заболели се регистрират през всички месеци на годината под формата на спорадични случаи, малки епидемични взривове или по-големи епидемии. Известно завишаване на заболяемостта се отбелязва през пролетните и летни месеци, което е свързано с размножителния период на животните и активността на кърлежите, както и с активизиране на населението във връзка с извършване на сезонни селскостопански дейности.

Разпределението на заболяванията от Ку-треска по месеци е както следва: най - висок относителен дял заболели от проучените от нас болни са регистрирани през месеците август- 26% и юли - 18 %. През месец март са регистрирани 10 % от заболяванията, а през април, септември и октомври - по 8 %, През останалите месеци се регистрират между 2 и 5 %. Нашето проучване потвърждава данните относно пролетно-лятната сезонност на Ку-треската.

3. Клинични прояви при проучените от нас болни от Ку-треска

Клиничната картина на Ку-треската се характеризира с изразен полиморфизъм, най-често с комбинирано засягане на няколко системи. Засяга се общото състояние на болните с изразен токсико-инфекциозен синдром. Най-често оплакванията са от страна на дихателната и храносмилателната системи. Не са редки и случаите със засягане на опорно-двигателния апарат, сърдечно-съдовата и нервната система. Определящи са пътя на предаване, различната инфектираща доза и състоянието на макроорганизма.

При проведеното от нас проучване по отношение клиничната симптоматика при заболелите от Ку-треска получихме следните резултати: При 13% от пациентите заболяването започва с продромален период, включващ следните клинични симптоми - отпадналост, безапетитие, безсъние,

субфебрилна температура до 38⁰С. При по-голям процент от случаите - 80 % заболяването започва остро, с повишена температура над 38⁰С, достигаща до 40⁰С, втрисане се наблюдава в 20 % от случаите, главоболие сме наблюдавали в 8 % от нашите болни, болки в мускулите и ставите, скованост и ограничения в движението- при 32 %. За изпотяване съобщават 12 % от наблюдаваните от нас болни. Изразена уморяемост, придружаваща токсико-инфекциозения синдром наблюдавахме при 84 % от болните. Кранио-фарингеален синдром наблюдавахме при 4 % от всички случаи.(табл.6)

Таблица 6. Клинични прояви на проучените от нас болни от Ку-треска

Клинични прояви на проучените от нас болни от Ку-треска	При нашето проучване	Референтни граници според световни проучвания
<i>Остро начало с фебрилитет до 40⁰С</i>	80%	88-100 %
<i>Придружаващо симптомите главоболие</i>	8%	68-98%
<i>Миалгия и артралгия</i>	32%	47-69 %
<i>Уморяемост</i>	84%	97-100%
<i>Изпотяване</i>	12%	31-98%
<i>Втрисане</i>	20%	68-88%
<i>Прояви от страна на дихателната система</i>	56%	24-90%
<i>Прояви от страна на сърдечно-съдовата система</i>	12%	~1%
<i>Прояви от страна на стомашно-чревния тракт</i>	24%	10-85% (по-често субклинично протичане)
<i>Прояви от страна на кожа и лигавици</i>	2%	20%
<i>Неврологична симптоматика</i>	5%	~1%

Един от случаите е дете на 7 години от гр. Перник заболяло на 20. 07. 2012 г. Клиничната картина се проявява с обрив по долните крайници, херпес на устните, болки в лакетна става и гърлото. От втория ден температурата се повишава от 37.2⁰С до 39.5⁰С, обрива са разширява по лицето, тялото и четирите крайника, появява се силна болезненост и ограничени движения до скованост във всички стави. Детето е прието за лечение в клиника по ревматология на 28.07.2012 г. с диагноза Юношески артрит. Лабораторните изследвания са както следва: хемоглобин - 100; левкоцити - 30,4 x 10⁹; СУЕ -56

мм/ч; АСАТ- 80 Е/л; ЛДХ – 1965 Е/л; От направените бактериологични изследвания се получиха следните резултати: бруцелоза - отрицателен резултат, гърлен секрет - отрицателен резултат, хемокултури - без растеж, урокултури - без растеж, смив за грипни и респираторни вируси - отрицателен резултат. От страна на вътрешните органи няма патологични отклонения. След подробна и насочена епидемиологична анамнеза става ясно, че детето редовно е консумирало прясно козе мляко и сирене без добра термична обработка и надеждна производствена технология. От направените серологични изследвания се открива, че се касае за Ку-треска. Научните данни от специализираната литература показват, че при 4-6 % от случаите на Ку-треска се наблюдава розеолен или полиморфен обрив.(171;206)

При проучените от нас пациенти не наблюдавахме хеморагични прояви. Резистентността на съдовете се запазва нормална.

Характерна проява на болестта е честото засягане на дихателната система. При 56 % от разгледаните от нас случаи проявите са били от страна на белия дроб с или без развитие на пневмоничен процес. Клиничната симптоматика в тези случаи се характеризира с висока температура, достигаща в някои случаи до 40⁰, с наличие на влажна кашлица с отделяне на слюзести храчки, понякога с примеси от жилки кръв, или суха и непродуктивна кашлица, задух, болки зад гръдната кост, боджежи в гърдите, най-вече в засегнатата гръдна половина. Физикалната находка е оскъдна - скъсен перкуторен тон, пръснати сухи или влажни хрипове. Рентгеновата картина е изненадваща, много често несъответстваща на физикалната находка - усилен белодробен рисунък, уголемени и плътни хилуси, едностранно или двустранно, перихилерно или в долните белодробни полета могат да се видят единични или множествени облаковидни или ивицести сенки с нерезки очертания. При проучените от нас пациенти наблюдавахме разнородна рентгенова находка - от петнисто-ивицесто засенчване в лява белодробна основа с плътна хилусна сянка до рязко ограничено засенчване в дясно горно

белодробно поле и неуголемени хилуси. Сегментни и лобарни пневмонии се наблюдават рядко. В някои случаи може да има и реакция от страна на плеврата с развитие на плеврален излив. Тези болни съобщават за пряк контакт с животни - отглеждане, обгрижване по време на раждане. Развитието на пневмония се свързва с аерогенен път на предаване на инфекцията. Вторични хематогенни пневмонии не се наблюдават.

Рентгенологичните изменения при Ку-треска не са строго специфични. Аналогични изменения се наблюдават и при белодробната форма на орнитоза, при микоплазмените пневмонии и др., което налага диференциална диагноза с тези заболявания, като се отчитат и наличните епидемиологични данни.(51;52;74;173)

Прояви от страна на сърдечно - съдовата система сме наблюдавали при 12 % от нашите случаи. При леките случаи може да се открият функционални промени - тахикардия, брадикардия, глухи сърдечни тонове, слаб систоличен шум на върха, хипотония. Описали сме обаче и тежки прояви, при които се развива ендо-, мио-, и перикардит. Електрокардиограмата показва миокардни и коронарни смущения.

При един от наблюдаваните от нас случаи, мъж, на 63 г. от гр. София, заболяването започва на 04.07.2010 г с болка, оток и скованост на лява глезенна става. В следващите пет дни се появяват мигриращи ставни болки и скованост в коленни и раменни стави, болки по мускулите на гърба. На 11.07.2010 г. е с отпадналост, фебрилитет 39°C , болка в гръдната област и внезапно прилошаване, придружено с вегетативна симптоматика и загуба на съзнанието за 2-3 секунди. Хоспитализиран е същия ден в кардиологична клиника с диагноза остър перикардит, състояние след синкоп. От ехокардиографията има данни за перикарден излив 100 мл. Резултатите от проведените кръвни изследвания са както следва: СУЕ - 84 мм; еозинофили - 8; моноцити - 14,8; Останалите показатели от кръвната картина са в норма.

Поради анамнестични данни за ухапване от кърлеж на 03.06.2010г. е изпратен материал за серологично изследване и е потвърдена диагнозата Ку-треска.

Оплакванията от страна на стомашно-чревния тракт са относително чести. При 24 % от проучените от нас болни наблюдавахме прояви от страна на гастро-интестиналната система. Те се проявяват на фона на интоксикационен синдром, често едновременно с оплаквания от страна на други органи и системи. Езикът е обложен с белезникав налеп, има тежест и болка в епигастриума или в дясното подребрие, подуване на корема, гадене, повръщане и диария без примеси на кръв.

При един от наблюдаваните от нас болни, мъж на 40г., сервитьор, от гр. Шумен, заболяването започва на 09.04.2009г. с втрисане, повишена температура до 39°C, кашлица и отделяне на храчки. Провеждано е амбулаторно лечение с антибиотици и симптоматични средства, без терапевтичен ефект. Десет дни след началото на заболяването, се появяват тежест и болка в дясното подребрие, подуване на корема, субиктер по кожа и лигавици. Урината потъмнява. Приет е в инфекциозно отделение на гр. Шумен на 21.04.2009 г. в увредено общо състояние, със съмнение за лептоспироза. От ехографията на коремните органи се установява силно изразена хепатомегалия и спленомегалия. Наблюдават се промени в кръвната картина и чернодробните биохимични показатели както следва: СУЕ - 110 мм/ч; левкоцити - 20.4×10^9 ; моноцити - 0,10; общ билирубин - 51 $\mu\text{mol/l}$; директен билирубин - 57 $\mu\text{mol/l}$; АСАТ - 57Е/л; АЛАТ - 47 Е/л; алкална фосфатаза - 365 Е/л; ГГТ - 205Е/л. Хемокултура е изследвана двукратно и е стерилна. От рентгенография на белите дробове не са открити възпалителни инфилтрати. Урината е положителна за жлъчни пигменти. Серологичните изследвания за хепатит С и ХИВ 1 и 2 са отрицателни. Серологични изследвания за лептоспироза, висцерална лайшманиоза, листериоза и хламидиоза са негативни. Натривка и дебела капка кръв, изследвани за малария са отрицателни. След получаване на положителен резултат за Ку - треска - IgM и

IgG за II фаза и включването към терапията на доксициклин 2 x 100мг, състоянието на болния се подобрява, нормализират се почти напълно параклиничните показатели.

При част от заболялите с Ку-треска водещите оплаквания могат да бъдат от страна на нервната система.(22;43;51) Един от проучените от нас случаи е жена на 39г., птицеведачка, от гр. Шумен заболяла на 21 юли 2010г. с температура до 39⁰С, главоболие, болки по мускулатурата, диария, повръщане, кашлица с отделяне на жълти храчки. Седмица след началото на заболяването, главоболието се засилва, повръща многократно, появява се леко изразена вратна ригидност. Болната е преведена в инфекциозно отделение с диагноза менингит. Предвид данните, че работи като птицеведачка, се провежда серологично изследване за Ку-треска - IgM II фаза - положителен от 10.08.2010 г., което потвърждава диагнозата.

Данните от научната литература и проведените от нас наблюдения и проучвания показват, че заболялите често са вяли, потиснати, сънливи или неспокойни, възбудени. Ранен признак е болката в очните ябълки, усилваща се при движение на очите. Появяват се радикулитни и полиневритни болки. Може да се появи и огнищна симптоматика-парализа на гълтането, ларингеални парализи със смущения в говора. Понякога са налице и психози.(22;43;44;95)

При друг наблюдаван и описан от нас случай, водещи са оплакванията от страна на отделителната система. Жена на 75г. от с. Марян, обл. Велико Търново, заболява на 21 януари 2011г. с обща отпадналост, фебрилитет от 39⁰С, повръщане, разстройство, зачервяване на очите, кашлица с отделяне на слузни храчки и задух. Въпреки провежданото лечение оплакванията се задълбочават с поява на анурия. От епидемиологичната анамнеза се вижда, че два месеца преди началото на клиничната картина, болната е обгрижвала овце по време на раждане. От 02.02.2011г. серологичното изследване за Ку-треска дава положителни резултати за IgM и IgG.

Тези случаи потвърждават многоликата клинична картина на Ку-треската и голямото значение на подробно снетата епидемиологична анамнеза.

Изследванията в световен мащаб в последно време са насочени към хроничната форма на Ку-треска. По литературни данни хронична Ку-треска се развива при пациенти, които са инфектирани преди повече от шест месеца и не са третирани адекватно. При повече от 60 % от инфектираните не се развиват симптоми. Хроничната инфекция може да се развие незабелязано месеци до години след острото заболяване. В хроничните форми на Ку-треската *S. burnetii* се мултиплицира в макрофагите и продължителната бактериемия е резултат на персистиращите високи нива на антителата. Сърцето е най-често засегнатия орган, следвано от артериите, костите и черния дроб. При повече от 90 % от случаите с хронична Ку-треска ендокардит се развива при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване, дължащо се на вродени, ревматични, дегенеративни промени, на прекаран сифилис, или при пациенти с изкуствени клапи. При тези болни наличието на ендокардит с отрицателни хемокултури е силно суспектно за хронична Ку-треска. (95;155;171;199)

Публикувани са данни от чужди автори за пациенти, при които след спиране на провежданата антибиотична терапия се възобновяват епизодите на повишена температура, нощно изпотяване, редукция на тегло и умора. Хроничната Ку-инфекция може също да се прояви и като хроничен хепатит. Хронична белодробна инфекция при Ку-треска се среща рядко и се представя като белодробна фиброза или псевдотумор.(20;43;155;171;206)

4. Лабораторни изследвания, серологични изследвания.

Лабораторните промени при Ку-треската не са характерни и нямат определено значение по отношение диагностиката и етиологичната дешифровка на заболяването. Броят на левкоцитите при пациенти с остра Ку-треска обикновено е нормален. В някои случаи може да се наблюдава промяна в кръвните показатели. Лабораторните показатели варират в широки граници.(1;74;95;198;206)

При проучените от нас пациенти с Ку-треска промени в кръвните показатели се наблюдават само при тежко протичащите форми. От изследването на ПКК - анемичен синдром не се наблюдава. Хемоглобина е в нормални граници, в единични случаи най-ниската стойност е 100 g/l, която постепенно и в относително кратък период се е нормализирала, без да е прилагана желязозаместителна терапия. Еритроцитите също са с нормални стойности. Левкоцитоза в стойности от 14,3 до 30,4 x 10⁹/l се наблюдава при тежките случаи. При по-леко протичащите случаи левкоцитите остават в нормални граници. Измененията в левкограмата се изразяват в моноцитоза от 0,10 до 0,14 x 10⁹/l и еозинофилия от 0,05 до 0,08 x 10⁹/l според проучените от нас резултати.

Най-големи промени се наблюдават при СУЕ - от нормални стойности до 110 mm/h. Увеличаването на СУЕ също корелира с тежестта на заболяването.

При случаите с изразена хепато- и спленомегалия наблюдавахме изменения и в чернодробните клинични изследвания - АСАТ до 80 U/l, АЛАТ до 47 U/l. Завишаване на алкална фосфатаза до 365 U/l, на ГГТП до 205 U/l. Повишението на общия билирубин е 63,3 mmol/l, на директния билирубин - 57,0 mmol/l. Жлъчните пигменти в урината се позитивират.

Серологични изследвания за доказване на антитела срещу *S. burnetii* са проведени при 100 % от проучените болни. В 82 % от случаите е доказан Ig M срещу фаза II на антигена. При тези случаи инфекцията е започнала, открита и протекла в рамките на 20 до 40 дни. Това са острите случаи, започнали с добре изразени симптоми, което е наложило да се потърси медицинска помощ. При останалите 18 % са доказани IgM и Ig G срещу *S. burnetii*. При тях от момента на началото на заболяването до излекуването са изминали от 2 до 3 или 5 месеца, което говори, че инфекцията в доста случаи може да се развие протрахирано, бавно, без тревожни симптоми. Така болестта може да остане неразпозната или да се докаже при епидемиологично проучване по повод

заболяване на друг член от семейството, или на по-късен етап при хронична форма.

5. Етиотропно лечение на Ку-треска

Остра Ку-треска. При навременно диагностициране лечението на Ку-треска е успешно. След преболедуване болните придобиват траен имунитет. Тетрациклиновата група антибиотици е група на избор при лечение на острата форма на Ку-треска. Тетрациклините са противопоказани при деца под 12г., при бременни и кърмещи жени. В такива случаи лечението се провежда с trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Според американски автори доксициклина е средство на избор за лечение на острата Ку-треска за период от две седмици и при деца на 8 години или по-големи от 8 години в доза 2.2 мг/ кг тегло на прием, два пъти на ден за 14 дни (максимум 100 мг на прием), а също за лечение на тежко протичаща инфекция при пациенти от всяка възраст. Деца под 8 годишна възраст с висок риск от заболяването, при които трябва да се проведе пълен 14 дневен курс на лечение с доксициклин са децата, които са хоспитализирани или заболяването протича тежко, деца с вродени сърдечни клапни дефекти, деца, които са имунокомпрометирани, или деца с късно поставена диагноза Ку-треска. При тези деца дозата на доксициклина е 2.2 мг/кг тегло за прием, два пъти на ден за 14 дни.(максимум 100 мг за прием). При деца под 8 годишна възраст с леко протичаща и неусложнена остра Ку-треска лечението може да се проведе с trimethoprim/sulfamethonazole 4-20 мг/кг тегло два пъти на ден за 14 дни (максимум 800 мг на прием), или кратък курс на лечение с доксициклин 2.2 мг/кг тегло за прием два пъти на ден за 5 дни (максимум 100 мг на прием).(22;214)

При всички проучени от нас болни е проведено антибиотично лечение. При болните над 12г. лечението е проведено с тетрациклинови препарати - доксициклин 2x100 мг, или вибрамицин 2x 100 мг перорално за срок от 10 до 18 дни (средно за 14 дни).

При случаите с хепатит антибиотичното лечение се комбинира с кортикостероиди - урбазон интравенозно от 2 x 40 мг до 20 мг дневно за 15 дни и хепатопротектори.

При деца под 12г. лечението е проведено с медоклав (синтетични пеницилини с клавуланова киселина), меронем (карбапенемова група), клацид (макролиди)

Хронична Ку-треска. Хроничната Ку-треска е тежко протичащо заболяване, при което леталитета превишава 65%. С подходящо антибиотично лечение смъртните случаи при хроничната Ку-треска могат да бъдат значително редуцирани. Заболелият организъм трудно се освобождава от коксиелите, затова е необходим продължителен курс на антибиотично лечение. По своята същност *S. burnetii* е резистентна на бета лактамни антибиотици и аминогликозиди, но е чувствителна на тетрациклини, котримоксазол, рифампин и флуорохинолони. Монотерапията с всеки един от тези антибиотици може да бъде ефективна и да редуцира симптомите на хроничната Ку-треска, но рецидивите са чести след спиране на антибиотика. По данни на чужди автори дори при провеждане на поддържащо лечение с доксициклин в продължение на 10 години при спиране на лечението оплакванията се възобновяват. Затова се използват различни комбинации - линкомицин с тетрациклин, тетрациклин с ко-тримоксазол, рифампицин с доксициклин. Въпреки, че комбинацията от доксициклин и рифампицин е много по-ефективна от монотерапията с доксициклин, използването на рифампицин е ограничено, поради взаимодействието му с антикоагулантите, които често се предписват на пациенти с клапни дефекти или с изкуствени клапи. Въпреки относително добрите резултати от комбинираното лечение, 50% от случаите рецидивират. Базирайки се на клинични, серологични изследвания и резултати от клапнотъканни култури авторите препоръчват минимум три годишен период на лечение с комбинация от доксициклин и флуорохинолони. Въпреки че, оптималния период на лечение на хроничната

Ку-треска е все още неизвестен, настоящите препоръки за лечение на хроничната Ку-треска са: при ендокардити или съдови инфекции 100 мг доксициклин през устата два пъти на ден и 200 мг хидроксихлороквин три пъти на ден през устата най-малко за 18 месеца. При прояви на хроничната Ку-треска от други органи и системи - доксициклин 100 мг два пъти на ден и хидроксихлороквин 200 мг три пъти на ден. Показател за ефекта от лечението е намаляване титъра на IgG антитела I фаза. Лечението постпартум при серологично потвърждение на хронична Ку-треска се провежда с доксициклин 100 мг два пъти дневно и хидроксихлороквин 200 мг три пъти дневно за 12 месеца. Не се препоръчва лечение на синдрома на хроничната умора при хроничната Ку-треска.(22;175;212;214)

6. Семейни огнища

През разглеждания от нас период регистрирахме пет семейни огнища на Ку-треска с общ брой заболели - 12. Огнищата нямат връзка помежду си по време, място и път на разпространение. Показателят за огнищност е 2,4.

- *Първото семейно огнище* - жена на 36г. от гр.София заболява през месец август 2008г. Заболяването протича с токсоиноксациозен синдром, придружен с температура и кашлица, неповлияващи се от лечението с антибиотици от групата на синтетичните пеницилини. От епидемиологичната анамнеза става ясно, че болната често посещава родителите си в с. Мърчево, област Монтана, където помага при храненето на отглежданите там животни - овце и кози. Диагнозата Ку-треска е потвърдена серологично. След проведено лечение с доксициклин 2x100 мг дневно болната е оздравяла. При направените изследвания на контактните се установяват положителни резултати за прекарана инфекция от Ку-треска при двамата родители на болната и положителни резултати за остра инфекция при дете от семейството на 13г. без клинична изява на заболяването. Контактните са консултирани с инфекционист и е проведено лечение на детето. Извършено е контролно серологично изследване след лечението, с граничен положителен резултат.

Установено е, че в дома се отглеждат 4 бр. овце, 4 бр. кози и един кон. Животните са прегледани и е установено, че са клинично здрави. При лабораторното изследване на животните в дома на преболелите се установяват 5 положителни проби за Ку-треска и е наложена забрана за консумация на млякото от животните.

•**Второто семейно огнище** са двама съпрузи от гр. Търговище. Първа заболява жената, пенсионер, на 72г. От началото на 2009г. е лекувана многократно по повод пневмонии. Последната пневмония е на 23 юли същата година. Във връзка с честите пневмонии на 05.08.2009г. е направено серологично изследване за Ку-треска с положителен резултат на IgG II фаза. Съпругът и заболява на 20.08.2009г. Двамата съпрузи редовно са консумирали краве и козе мляко от нерегламентирани производители. През лятото живеят на вилата и отглеждат кокошки, кучета и котки.

•**В третото** регистрирано огнище заболява дете на 3г. от гр. Смирненци, област Хасково. Детето заболява на 16.04.2009г. с температура 38°C, диария с примеси от слюз, повръщане, влажна кашлица. Проведено е лечение с пеницилин и клацид. В семейството на заболялото дете се отглеждат една крава и две телета и се консумира мляко без достатъчна термична обработка. Серологично е доказана диагнозата Ку-треска. При изследване на контактните у дома се установява положителен резултат при дядото на детето от 04.06.2009г. за прекарана инфекция на Ку-треска.

•**При четвъртото огнище** се касае за семейство - мъж и жена от гр. Русе. Жената на 34г., заболява на 13.03.2010г. с фебрилитет, ставно-мускулни болки, спазми в долния отдел на корема, втрисане, отпадналост. Консултирана е с гинеколог, поради спонтанен аборт 6 месеца преди заболяването и е хоспитализирана в гинекологично отделение. Проведено е лечение с аугментин 10 дни. Въпреки лечението симптомите не отзвучават, температурата се задържа висока. На 23.03.2010г. изпражненията станали нестабилни и е преведена в инфекциозно отделение. Започната е

симптоматична и антибиотична терапия с гентамицин и доксициклин. Поради разнообразната и протрахирана симптоматика и рекурентна температура от 37,1°C до 39°C и широката диференциална диагноза са назначени редица изследвания. Серологично се потвърждава диагнозата Ку-треска - I проба от 24.03. 2010г. с титър 1:40 и II проба от 09.04.2010г. с титър 1:10. Съпругът ѝ заболява на 19.03.2010г. с фебрилитет, ставно-мускулни болки, втрисане, отпадналост. При появата на диарични изхождания е хоспитализиран в инфекциозно отделение. Проведено е серологичното изследване от 24.03.2010г. с титър 1:10 и втора проба от 07.04.2010г. с титър 1:10, което потвърждава диагнозата Ку-треска и при него. От епидемиологичното проучване се установява, че семейството е разчиствало селскостопански постройки, в които са се отглеждали овце и кози. В съседна до тях къща се отглежда едър и дребен рогат добитък.

•**Петото семейно огнище** - дете на 7г. от гр. Перник, заболява на 20.07.2012г. с поява на лек обрив по долните крайници, херпес по устните, болки в лява лакетна става и гърлото. Два дни по-късно започнало да повишава температура до 37,2°C, обривът обхванал четирите крайника и лицето. Постепенно температурата се повишила до 39,2°C, обривът се разширил с поява на болезненост и ограничени движения във всички стави. От 26.07.2012г. е започнато лечение с медрол и урбазон, без ефект. Детето е хоспитализирано на 28.07.2012г. в клиника по ревматология, кардиология и хематология с диагноза Юношески артрит. Проведена е консултация с инфекционист, който с оглед анамнестичните данни за редовна употреба на непреварено козе мляко и прясно козе сирене препоръчва изследване за Бруцелоза и Ку-треска. Серологичните изследвания за Ку-треска дават положителен резултат - IgM II фаза 1:40. Проведено е лечение с кортикостероиди, цефтриаксон, медоклав, меронем. На 31.08.2012г. детето е изписано от клиниката с подобро състояние. При проведените изследвания

на тримата контактни в дома е установен положителен резултат за Ку-треска при бащата. Всички контактни са клинично здрави.

III. УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА СИСТЕМАТА ОТ ПРОТИВО-ЕПИДЕМИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ МЕРКИ ЗА БОРБА С КУ-ТРЕСКА

➤ **Държавният санитарно-епидемиологичен контрол за Ку-треска** сред хората представлява динамично наблюдение на епидемичните процеси при Ку-треската, целта, на който е оценка на ситуацията и разработване на адекватни санитарно-противоепидемични (профилактични) мероприятия, за да не се допусне разпространение на инфекцията сред хората и формиране на епидемични огнища.

Профилактичните и противоепидемични мероприятия се провеждат съвместно от медицинските и ветеринарните органи по места и се координират от регионалните комисии за борба със зоонозите.

Профилактичните мерки включват: разработване на целеви програми и комплексен план за профилактика на Ку-треска с конкретно посочени мероприятия с цел ограничаване на епизоотичния процес и прекъсване разпространението на инфекцията сред хората; своевременно откриване на източника на инфекцията сред домашните животни от ветеринарните органи; провеждане на здравна просвета сред хората, занимаващи се с отглеждане на животни, с акцент върху необходимостта от извършване на периодични профилактични дезинфекция, дезинсекция и дератизация в животновъдните стопанства и задължително използване на предпазно облекло; спазване на лична хигиена и поддържане на необходимите санитарно-хигиенни условия в животновъдните ферми и предприятия за преработка на животински суровини и хранителни продукти. При риск от развитие на епидемия може да се приложи и специфична имунопрофилактика на рисковите контингенти. Контролът по изпълнение на профилактичните мероприятия се провежда от държавния санитарно-епидемиологичен контрол.

Разнообразните източници на инфекция и пътища на предаване при Ку-треската затрудняват значително организацията и провеждането на профилактични мероприятия, което налага усъвършенстване на системата за регистрация и контрол на тази ендемична за страната зооноза.

Поради широкото разпространение на Ку-треската в цялата страна медицинските специалисти трябва да бъдат добре запознати с клиничните прояви на Ку-треската и да снемат насочена епидемиологична анамнеза при всички пациенти, суспектни за това заболяване. За всеки съмнителен случай на Ку-треска медицинските специалисти от всички специалности, работещи в здравни заведения, независимо от организационно-правната форма или формата на собственост на съответната медицинска практика са длъжни да известят в срок от 24 часа по установения ред органите, осъществяващи държавния санитарно-епидемиологичен надзор. Всеки случай на професионално заболяване от Ку-треска подлежи на специално обследване от лекар епидемиолог. Необходимо е да се посочат обстоятелствата, причините и санитарно-епидемиологичните нарушения, довели до професионалното заболяване. При съмнение за Ку-треска пациентите трябва да бъдат хоспитализирани или при отказ от хоспитализация да бъдат насочвани към съответните лаборатории за потвърждение на заболяването. Поради високата медицинска и социална значимост на заболяването е целесъобразно създаването на алгоритъм, който да служи като ръководство за диагностика и лечение на тези болни. Ако при даден пациент има суспектни епидемиологични и клинични данни за остра Ку-треска (контакт с животни, температура, втрисане, миалгия, артралгия, интерстициална пневмония или хепатит) да се извърши лабораторно изследване за остра Ку-треска и без да се изчаква резултата да се започне етиологично лечение с доксициклин. На Приложение 3 сме представили алгоритъм, указващ последователните етапи на поведение на лекаря при суспектен случай за Ку-треска с оглед ранната диагностика на остра или хронична клинична форма

Този алгоритъм е предназначен да се използва като ръководство и не заменя лекарската клинична преценка. Той е предназначен да предостави начин на поведение към пациенти, суспектни или доказано болни от Ку-треска. Алгоритъмът не е предназначен за тестване за Ку-треска, като част от професионална мониторингова програма.

За съобщаване на случай на Ку-треска, с оглед унифициране на информацията спомагаща за последващ анализ от научните звена и отговорните органи предлагаме да бъде въведена специална регистрационна карта. Предложената от нас регистрационна карта се състои от 4 части.

Първата част е паспортна и включва трите имена, възраст, пол и адрес. Отбелязва се датата на началото на заболяването, дата на съобщаване, хоспитализиран ли е пациента и ако „да” в кое лечебно заведение. Втората част включва подробно описание на рисковите фактори като професия, контакт с животно до 2 месеца преди началото на заболяването (експозиция по време на раждане при животно, консумация на непастеризирано мляко, пътувания през последната година, друг член от семейството със сходни оплаквания, наличие на други предиспозиции-имуносупресия, клапна болест на сърцето или съдов имплант, бременност). В третата част се отразяват лабораторни и други критерии за диагноза: рентгенография на бял дроб, параклинични изследвания, микробиологични и серологични изследвания. Четвъртата част включва подробно описание на първоначалните и водещи симптоми на заболяването. Като краен резултат от всички клинични, параклинични, микробиологични и серологични изследвания случаят се класифицира като остър (вероятен или потвърден) или хроничен.

Във връзка с усъвършенстване противоепидемичните и профилактични мерки за борба с Ку-треската в България сме разгледали основни моменти, базиращи се на действащата нормативна база, с оглед прецизиране на превенцията и контрола.

При поява на Ку-треска сред селскостопанските животни ветеринарните органи да уведомяват ръководните органи осъществяващи държавния санитарно-епидемиологичен контрол и да внасят предложения за защита на хората. Организира се провеждането на профилактични прегледи на работещите с тези животни за ранно откриване на заболели от Ку-треска, включително и серологични изследвания. Издават заповед, с която се определят поименно работниците, които ще се грижат за болните и положително реагиращите на коксиела селскостопански животни. Да не се допускат на работа лица, ненавършили 18 години, бременни и кърмачки, сезонни работници, болни от остри и хронични заболявания (в стадий на обостряне) с друга етиология, работници с положителни серологични реакции за коксиела, болни от Ку-треска, работници, на които не е проведен инструктаж за съблюдаване на изискванията за безопасност, използване на средствата за индивидуална защита за предпазване от професионално заразяване с коксиела. Да се осигурят на всички работещи, в това число и на временно наетите, свързани с риск от заразяване, достатъчно количество средства за лична хигиена и индивидуална защита (престилки, маски, гумени ръкавици, ръкавели, гумирани престилки, специални обувки) и да се осигури централизирана термохимио-дезинфекция. Да се осигурят условия за лична хигиена (тоалетни, бани, индивидуални хавлии), битови помещения за хранене и отдих, отделни шкафове за съхранение на лични, работни и предпазни дрехи. Да се осигури достатъчно инвентар за почистване и дезинфектанти, ефективни по отношение на коксиелата.

Млякото от крави, реагирало положително на коксиела, след термична обработка може да се консумира, но не и в следните обекти: лечебно-профилактични заведения, детски заведения и училища. Млякото от отрицателно реагиращи на коксиела крави от заразени стада, може да се използва след термична обработка в съответната ферма. Забранено е използването на млечни продукти (сирене и кашкавал) от овче и козе мляко.

Мероприятията по профилактика на Ку-треска, които се извършват в месопреработвателните предприятия са следните: да бъдат предвидени необходимия брой битови помещения по типа санпропусник и гардеробни за разделно съхранение на личните дрехи, работното облекло и предпазните дрехи, кабинки с душове и помещения за хранене (в производствените цехове е забранено храненето).

Във всички производствени помещения, където се обработват животни, положително реагирани за Ку-треска трябва да има гладки, водонепроницаеми подове с достатъчно отводняващи канали, стените да са облицовани с плочки на височина 1,8м, на входа да има изтривалки пропити с дезинфекционен разтвор. Субпродуктите трябва да се събират в специални водонепроницаеми, позволяващи санитарна обработка контейнери, маркирани с надпис „Коксиела”, а за отпадните продукти - затворени водонепроницаеми контейнери маркирани с надпис ”Отпадни продукти”. След окончателната обработка на заразено животно всички помещения, оборудване, инвентар, работно облекло, средства за индивидуална защита и обувки използвани при обработка на животното подлежат на дезинфекция съгласно действащите нормативни документи. Отпадните продукти след обработката на болното животно подлежат на изгаряне на територията на месопреработвателното предприятие.

С цел предпазване от заразяване с коксиела на работещите в месопреработвателните предприятия трябва да се изпълнят следните изисквания: при прием, транспортиране, обработка на месото и млечните продукти на заразени животни се допускат само постоянните работници, преминали профилактични изследвания и имунизирани против Ку-треска, а също и с положителни имунологични реакции при изследване за коксиела, но нямат диагностични титри или повишение на титъра в динамика, което изключва заболяване. Работници, които имат порезни или повърхностни наранявания на кожата на ръцете, се допускат на работа само с гумени

ръкавици. За преработка на заразени животни и техните продукти не се допускат лица ненавършили 18 години, бременни жени и кърмачки, сезонни работници, неимунизирани работници или по-рано от 30 дни след имунизация, болни с остри и хронични (в стадий на обостряне) заболявания с друга етиология, болни с клинична изява на Ку-треска или работници без проведен инструктаж за безопасност при работа със заразени с коксиела животни.

Списъкът на работниците допуснати на работа в цеховете, където се преработват заразени с коксиела животни се утвърждава от ръководителя на предприятието. Ръководството на фирмата е длъжно да осигури на персонала достатъчно количество средства за лична хигиена и индивидуална защита, миеси и дезинфекционни средства. Трябва да се организира централизирана дезинфекция, изпиране и почистване на специалните предпазни дрехи.

До момента в България не е въведена имунопрофилактика против Ку-треска. По литературни данни в някои страни, като например в Австралия и част от бившите съветски републики се провежда целева имунопрофилактика на професионално застрашени контингенти от населението.

Имайки предвид резултатите от нашето проучване и опитът на другите страни смятаме като ефективна противоепидемична мярка въвеждането на специфична профилактика срещу Ку-треска в България.

Имунопрофилактиката срещу Ку-треска включва провеждане на профилактични имунизации, които да се извършват в съответствие с инструкцията за приложение на ваксините. Решението за провеждане и обема на профилактичните имунизации против Ку-треска да се регламентира в нормативни документи. Контролът за провеждане на имунизациите, транспорта и съхранението на имунобиологичните препарати се осъществява от съответните РЗИ. Ваксинират се лица навършили 18 години работещи в огнища на Ку-треска (ако има регистрирани заболявания на кози и овце) и заети в отглеждане, хранене на животни, обработка на мляко и млечни продукти, убиване на болни от Ку-треска животни, заготовка и преработка на

получените от тях месо и месни продукти. На ваксиниране подлежат също така и ветеринарни работници работещи в эпизоотичните огнища, лаборанти в микробиологични лаборатории, работещи с живи култури от коксии. Ваксинациите на постоянните и временните работници, заети в животновъдството се провеждат по епидемични показания до прекратяване регистрацията на нови случаи на Ку-треска сред животните-едър и дребен рогат добитък, а персоналетът от предприятията за преработка на месо и млечни продукти - до липса на нови случаи в стопанствата, от където постъпват животните и млякото.

Разработени са различни видове ваксини: жива, убити-корпускуларни, разтворим антиген, хлороформ-метанолови. Имат приложение в някои животновъдни райони с висока заболяемост от Ку-треска. На всички лица подлежащи на имунизации, се извършва предварителен медицински преглед със задължителни серологични изследвания. На ваксинации подлежат лица със сигурни отрицателни серологични реакции към коксиела. На ваксинации не подлежат лица под 18 години, жени по време на бременност и кърмачки, тъй като тези контингенти не се наемат на работа свързана с риск от заразяване с Ку-треска, а така също и лица с положителни серологични реакции към коксиела. На работа с инфектирани животни и техни продукти се допускат ваксинирани лица, не по-рано от 1 месец след ваксинацията. Имунитетът е най-напрегнат до 5-6-я месец след имунизация. Във връзка с това при определяне срока за провеждане на имунизациите в животновъдните ферми е необходимо да се ръководим от периода на раждания при животните.

- **Организация на периодични медицински профилактични прегледи на професионалните контингенти.**

С цел своевременно откриване на заразени и болни от Ку-треска лица предлагаме да се провеждат задължителни серологични изследвания преди постъпване на работа и не по-рядко от 1 път годишно на работещите в риск от заразяване с коксиела: постоянни и временни работници в

животновъдни ферми, хора заети с транспортирането на животни и животински продукти, работници в месопреработвателни предприятия, медицински, ветеринарен, зоотехнически и друг персонал работещ с живи култури на коксии или заразен материал. Отговорността за организацията на предварителните и периодични медицински прегледи да се възлага на ръководителя на фирмата (собственик на фермата). Професионалните рискови групи да бъдат диспансеризирани. Контролът по обхвата с периодични профилактични прегледи на тези рискови групи да се извършва от органите осъществяващи държавния санитарно- епидемиологичен контрол.

Откритите болни с клинични прояви суспектни за Ку-треска, подлежат на задълбочен медицински преглед от инфекционист, пулмолог, кардиолог. Лица с положителни и съмнителни серологични реакции без клинични изяви подлежат на щателен преглед от инфекционист или други специалисти два пъти годишно със задължителни серологични изследвания за коксиела. Лицата привлечени на временна работа за отглеждане на животни и обработка на месо и мляко и техните продукти да се изследват профилактично 1-2 месеца след сезонната работа. Контролът по обхвата на тези контингенти да се осъществява от органите на държавния санитарно- епидемиологичен надзор.

- **Дезинфекционни мероприятия при Ку-треска**

Целта на дезинфекцията при Ку-треска е да се изключи възможността причинителят на Ку-треската да попадне в производствените помещения, върху оборудването, средствата за транспорт, специалните дрехи и обувки, съдове и други обекти чрез обеззаразяване. Да се провежда системна, планова профилактична дезинфекция, а при възникване на заболяване, да се провежда огнищна дезинфекция-текуща и заключителна. Да се снижава числеността на кърлежите, източници и преносители на инфекцията, чрез дезинсекция и унищожаване на гризачите, източници на инфекцията, използвайки методите на дератизацията. Дезинсекционните и дератизационните мероприятия включват профилактични, санитарно-технически и изстребителни мероприятия.

Мероприятията, насочени към снижаване числеността на кърлежите и гризачите се провеждат в съответствие с действащите нормативни документи. Отговорници за правилното провеждане на дезинфекция, дезинсекция и дератизация са ръководителите на животновъдните ферми и месопреработвателни предприятия независимо от организационно - правната форма на собственост. При възникване на домашно огнище заключителната дезинфекция да се извършва от специализирани органи.

Здравната просвета на населението се явява един от методите за профилактика на Ку-треската. Тя включва: запознаване на населението с подробна информация за Ку-треска, мерки, които се предприемат за специфична и неспецифична профилактика, основни симптоми на заболяването, важноста от своевременното откриване на болните животни, необходимостта от изолация и провеждане на санитарни, специални ветеринарни, дезинфекционни и други мероприятия. За целта е добре да се използват средствата за масова информация, листовки, плакати, бюлетини, провеждане на беседи. Работата по организацията и провеждането на информационно - разяснителната работа сред населението да се осъществява от държавните санитарно- епидемиологични органи и ветеринарните органи.

Анализът на представените данни дава основание да се направят следните по-съществени обобщения и изводи:

1. **Ку-треската** е повсеместно разпространена инфекциозна болест, ендемична в България, природно-огнищна инфекция, представляваща сериозен здравен и социален проблем. В продължение на повече от 50 години в страната са наблюдавани многобройни спорадични случаи и по-малки или по-големи епидемични взривове
2. За периода от **1949г. до 1960г.** регистрацията на заболявания от Ку-треска сред хора е частична до липсваща. Ретроспективно съществува информация за 4 по-големи епидемични взрива с регистрирани общо

- 129 заболели в областите Пловдив(два), Стара Загора и Силистра с въздушно-прахов механизъм на предаване.
3. Сезонността на инфекцията от Ку-треска сред хората през този период е зимно-пролетна с пик през м. март.
 4. През периода **1961-1980г.** официалната регистрация на заболелите от Ку-треска е частична - заболяемостта варира от 0 до 1,5 ‰ със завишаване през периода 1968-1971г. и пик през 1970г. със 131 заболели, заболяемост 1,5‰ (70 в Плевенска област, 34 в Разградска и 27 в Русенска област).
 5. Частично отразени или неотразени в официалната статистика остават регистрираните през периода **1961-1980г. шест епидемични взрива от Ку-треска.**
 - Първият епидемичен взрив е регистриран през м. март 1963г. в гр. Дупница. Регистрирани са 21 случая на Ку-треска сред хора с източник на инфекция - овце и крави и въздушно-прахов механизъм на предаване.
 - През март 1963г. е описан епидемичен взрив в гр. Стара Загора с 50 заболели, източник на инфекция - овце и въздушно-прахов механизъм на предаване.
 - От януари до април 1968г. в с. Чилнов, област Русе са описани 64 случая на Ку-треска с източник на инфекция овце и въздушно-прахов механизъм на предаване.
 - През 1969г. в с. Малево, област Хасково през месеците февруари и март са регистрирани 21 случая на Ку-треска при хора с източник на инфекция овце и въздушно-прахов(капков) механизъм на предаване.
 - През м. февруари 1969г. в гр. Карнобат, област Бургас, са регистрирани 20 случая на заболели сред хора с източник на инфекция овце и въздушно-прахов механизъм на предаване.

- епидемичен взрив е регистриран между февруари и май 1970г. в с. Брест, област Плевен. Заболяват 204 души, източник на инфекция са овце, а механизмът на предаване инхалаторен.
6. Документалното проучване на епидемичните взривове за този период показва, че сезонността е зимно-пролетна (януари-май) с пик през месеците февруари и март и вероятно е в пряка корелация с пуерпералния период при домашните животни в частност овцете.
 7. През този период, поради промените от социално-икономическо естество, 3 от епидемичните взривове (50%) са регистрирани в средно-големи и големи за мащабите на страната градове.
 8. За периода **1981-1990г.** с влизането на автоматизираната система за регистрация на острите заразни заболявания през 1982г. се наблюдава подобрена регистрация и вследствие на това завишаване на заболяемостта до 5,64 ‰ през 1985г.
 9. През **80-те години** са описани **четири епидемични взрива** като тези данни не са влезли в официалната статистика в пълнота във връзка с липсата на лабораторно потвърждаване на всички случаи и някои икономически и политически целесъобразности.
 - Между 1982г. и 1985г. във Врачанска област (Кнежа, Бреница, Лазарово, Еница) са заболели 725 души с Ку-треска. Най-засегнатият град при тези епидемични вълни е бил град Кнежа. Източник на инфекция при епидемичния взрив са овце и крави, а предполагаемите механизми - въздушно-прахов и покривен.
 - През периода декември 1983г. - януари 1984г. в село Ресен, област Велико Търново са регистрирани 105 заболели с източник на инфекция овце и механизмът на предаване въздушно-прахов.
 - През периода ноември 1984г. - март 1985г. е регистриран епидемичен взрив в град Павликени, област Велико Търново с 383 заболели (630 по данни на В. Сербезов).

- От ноември 1984г. до март 1985г. е описан епидемичен взрив в град Полски Тръмбеш област Велико Търново с 30 заболели. Източник на инфекцията са овце, а механизъм на предаване - въздушно-прахов.
 - Вероятността епидемичните взривове в област Плевен и трите в област Велико Търново да са свързани по отношение източника на инфекцията, фактори на предаване на инфекцията и съответно механизма на предаване е голяма поради териториалната свързаност на районите и времевата последователност във възникването им.
10. През **90-те години** на ХХ век заболяемостта от Ку-треска сред хора варира от 0,61 ‰ (1991г.) до 3,33 ‰ (1996г.). Общият брой регистрирани случаи за 90-те години е 1446 (срещу 628 за предходните 10 години).
11. В края на **1992г. до м. юни 1993г. възниква епидемичен взрив в град Панагюрище**. Регистрирани са повече от 2 000 случая, като до края на века се засягат и други райони на страната.
- Атипична пневмония е диагностицирана посредством рентгеново изследване при 589 случая.
 - Най-засегнатата възраст е 20-59г. Повечето пациенти не се занимават с животновъдство или с преработка на продукти от животински произход.
 - Пикът на заболяемостта е между месеците април и юни. Серологичните изследвания сред домашни животни (кози 26 % серопозитивни и овце 28 % серопозитивни) насочва вниманието към козите като източник на инфекцията поради пуерпералния период на тези домашни животни през тези месеци.

- Наблюдава се разпространение на епидемичната вълна на запад с обхващане на нови територии както следва: през април и юни 1995 г. в Ихтиман (19 сл.); през април 1995г. в Елин Пелин (9 сл.).
 - На северозапад от Панагюрище епидемичната вълна достига Ботевград (май-юли 1996г., 26 серопозитивни) с последваща втора вълна - март - юни 1997г.(24 сл).
 - На юг епидемичният процес обхваща гр. Стара Загора през периода май-юни 1997г., (24 сл.).
 - През същия период са регистрирани случаи на Ку-треска във Враца (март - юни 1997г. 37сл.) и във Варна (февруари - март 1997 г., 28 сл.).
 - Съществуват оскъдни данни за епидемични взривове от Ку-треска през периода 1996-2000г. и в Сопот (Пловдивска област), Троян (Ловешка област) и Плевен.
 - Липсата на добра колаборация и неотчитане на епидемичната обстановка - в някои от случаите Ку-треската се диагностицира късно, води до неефикасност на предприеманите противоепидемични мерки и обхващане на други територии.
12. През **новия век (2001- 2013г.)** заболяемостта от Ку-треска сред хора в България се движи между 0,16 ‰ (2011г.) 3,74 ‰ (2002г.).
- През 2002г. е регистриран и описан епидемичен взрив в Етрополе (Софийска област) със 128 заболели, а през 2004 г. епидемичен взрив в Ботевград (Софийска област) с 220 заболели.
 - Предполагаеми източници на инфекция са овце и кози, а предполагаем водещ механизъм на инфекция е въздушно-праховия.
13. Повечето епидемии от Ку-треска са с **инхалаторен механизъм** на заразяване и една от характеристиките на този тип епидемии е

- наличието на точков източник/фактор на предаване на инфекцията и едновременното заразяване на възприемчивите животни/хора.
14. От друга страна при епидемиите от Ку-треска е трудно да се моделира атмосферната дисперсия на причинителя и непрекъснатостта на предаване на *C. burnetii*, като може да се предположи, че хората са били заразени с прекъсване в течение на по-продължителен период от време.
 15. Инфекцията с *C. burnetii* се счита за ендемична сред селскостопанските животни в България, точната информация за инфекциозния статус на изследваните стопанства е недостатъчна или липсва.
 16. Клиничното протичане на Ку-треската се отличава с голямо разнообразие - от безсимптомно протичане до форми с летален изход. В клиничното протичане на Ку-треската може да различим остра, подостра и хронична форма.
 17. В нашето проучване относителния дял на пациентите, които са били хоспитализирани е 88 %.
 18. В структурата на хоспитализираните лица най-висок относителен дял (59%) заемат тези, постъпили за лечение в отделение по инфекциозни болести.
 19. Разпределението по пол при проучените от нас лица е както следва: 54% са мъже и 46 % са жени, т. е. няма сигнификантни различия.
 20. Ку треската е природно-огнищна инфекция с ясно открояващи се рискови фактори.
 - ✓ при проучените от нас болни не се откроява водеща професия със съответния професионален риск от заразяване с Ку-треска (само за 8% от заболялите е посочена рискова професия - ветеринарни

специалисти или животновъди, 5% са заети в областта на общественото хранене).

- ✓ директен контакт с животни (овце, кози, коне, кучета, котки, зайци, птици) съобщават 38 % от болните.
 - ✓ консумиране на сурово или недобре сварено мляко, прясно сирене, контакт с трупно месо съобщават 13 % от пациентите.
 - ✓ наличие на фактора запрашеност (при разчистване на селскостопански постройки, в които са се отглеждали животни или работа в планински район, силно прахово замърсен) наблюдавахме при 8 % от случаите.
 - ✓ в 3 % от случаите има категорични данни за ухапване от кърлеж
 - ✓ при 28 % от заболелите от Ку-треска няма данни за фактора спомогнал за реализация на механизма на предаване.
21. Анализа на данните относно възрастовото разпределение показват, че от Ку-треска боледуват всички възрастови групи, но най-засегнати са тези над 30 г., т.е. заетите с активна трудова дейност. Относително висок процент се наблюдава и при възрастта над 65г.
22. В последните 30 години се наблюдава засилена миграция на населението от селата към градовете, намаляване на заетите в селското стопанство, промяна в икономическата заетост на хората и от там промяна в структурно-демографските показатели. Това допринася за парадоксално по-големия брой заболели сред градското население.
23. Заболяемостта в градовете (67 %) е по-висока от тази в селата (33%)
24. Заболяването няма ясно изразена сезонност. В зависимост от преобладаването на един или друг механизъм на предаване на инфекцията сезонността варира:

- ✓ най-висок относителен дял заболели от проучените от нас болни са регистрирани през месеците август - 26% и юли - 18 %.
 - ✓ през месец март са регистрирани 10 % от заболяванията, а през април, септември и октомври - по 8 %.
 - ✓ през останалите месеци се регистрират между 2 и 5 %.
 - ✓ нашето проучване потвърждава данните относно пролетно- лятната сезонност на Ку-треската.
25. Клиничната картина на Ку-треската се характеризира с изразен полиморфизъм, най-често с комбинирано засягане на няколко системи.
26. При проведеното от нас проучване по отношение клиничната симптоматика при заболелите от Ку-треска получихме следните резултати:
- ✓ при 13% от пациентите заболяването започва с продромален период, включващ следните клинични симптоми - отпадналост, безапетитие, безсъние, субфебрилна температура до 38 °С.
 - ✓ при 80 % от случаите заболяването започва остро, с повишена температура над 38 °С.
 - ✓ втрисане наблюдавахме в 20 % от случаите.
 - ✓ главоболие наблюдавахме в 8 % от случаите.
 - ✓ болки в мускулите и ставите, скованост и ограничения в движението - при 32 %.
 - ✓ изпотяване съобщават 12 % от наблюдаваните от нас болни.
 - ✓ изразена уморяемост, придружаваща токсико-инфекциозения синдром наблюдавахме при 84 % от болните.
 - ✓ кранио-фарингеален синдром наблюдавахме при 4 % от всички случаи.
 - ✓ при проучените от нас пациенти не наблюдавахме хеморагични прояви.

- ✓ характерна проява на болестта е честото засягане на дихателната система. При 56 % от разгледаните от нас случаи проявите са били от страна на белия дроб с или без развитие на пневмоничен процес.
- ✓ прояви от страна на сърдечно - съдовата система наблюдавахме при 12 % от случаите.
- ✓ при 24 % от проучените от нас болни наблюдавахме прояви от страна на гастро-интестиналната система. Те се проявяват на фона на интоксикационен синдром, често едновременно с оплаквания от страна на други органи и системи.
- ✓ при част от заболелите с Ку-треска водещите оплаквания могат да бъдат от страна на нервната система (при нашите пациенти 5%). Данните от научната литература и проведените от нас наблюдения и проучвания показват, че заболелите често са вяли, потиснати, сънливи или неспокойни, възбудени.

27. Изследванията в световен мащаб в последно време са насочени към хроничната форма на Ку-треска. Публикувани са данни от чужди автори за пациенти, при които след спиране на провежданата антибиотична терапия се възобновяват епизодите на повишена температура, нощно изпотяване, редуция на тегло и умора.

28. Лабораторните промени при Ку-треската не са характерни и нямат определено значение по отношение диагностиката и етиологичната дешифровка на заболяването.

- ✓ при проучените от нас пациенти с Ку-треска промени в кръвните показатели се наблюдават само при тежко протичащите форми.
- ✓ хемоглобина е в нормални граници, в единични случаи с най-ниската стойност до 100 g/l.
- ✓ левкоцитоза в стойности от 14,3 до 30,4 x 10⁹ /l се наблюдава при тежките случаи.

- ✓ измененията в левкограмата се изразяват в моноцитоза от 0,10 до 0,14 x10⁹/ l и еозинофилия от 0,05 до 0,08 x 10⁹/l според получените от нас резултати.
 - ✓ при случаите с изразена хепато- и спленомегалия се наблюдават изменения и в чернодробните клинични изследвания - АСАТ до 80 U/l, АЛАТ до 47 U/l.
 - ✓ наблюдавахме завишаване на алкална фосфатаза до 365 U/l и на ГГТП до 205 U/l.
 - ✓ повишението на общия билирубин бе 63,3 mmol/l, на директния билирубин - 57,0 mmol/ l.
29. Серологични изследвания за доказване на антитела срещу *S. burnetii* са проведени при 100 % от проучените болни. В 82 % от случаите е доказан Ig M срещу фаза II на антигена.
30. Тетрациклиновата група антибиотици е група на избор при лечение на острата форма на Ку-треска. Тетрациклини са противопоказани при деца под 12 г., при бременни и кърмещи жени. В такива случаи лечението се провежда с trimethoprim/ sulfamethoxazole.
31. Организацията на противоепидемичните и профилактични мероприятия в България по отношение на Ку-треската се базира и са регламентирани законови разпоредби.
32. Разнообразните източници на инфекция и пътища на предаване при Ку-треската затрудняват значително организацията и провеждането на профилактични мероприятия, което налага усъвършенстване на системата за регистрация и контрол.
- ✓ Всеки случай на професионално заболяване от Ку-треска подлежи на специално обследване от лекар епидемиолог.
 - ✓ Поради високата медицинска и социална значимост на заболяването е целесъобразно прилагането на алгоритъм, който да служи като ръководство за диагностика и лечение на тези болни.

- ✓ За съобщаване на случай на Ку-треска, с оглед унифициране на информацията спомагаща за последващ анализ от научните звена и отговорните органи е целесъобразно въвеждането на специална регистрационна карта.
- ✓ При поява на Ку-треска сред селскостопанските животни ветеринарните органи да уведомяват ръководните органи осъществяващи държавния санитарно-епидемиологичен контрол и да внасят предложения за защита на хората.
- ✓ Да се осигурят на всички работещи, в това число и на временно наетите, свързани с риск от заразяване, достатъчно количество средства за лична хигиена и индивидуална защита.
- ✓ Млякото от крави, реагирало положително на коксиела, след термична обработка може да се консумира, но не и в следните обекти: лечебно-профилактични заведения, детски заведения и училища.
- ✓ Мероприятията по профилактика на Ку-треска, които се извършват в месопереработвателните предприятия да бъдат унифицирани с наредба.
- ✓ Имайки предвид резултатите от нашето проучване и опитът на другите страни смятаме като ефективна противоепидемична мярка въвеждането на специфична профилактика срещу Ку-треска в България.
- ✓ С цел своевременно откриване на заразени и болни от Ку-треска лица предлагаме да се провеждат задължителни серологични изследвания преди постъпване на работа и не по-рядко от 1 път годишно на работещите в риск от заразяване с коксиела.

33. Контролът по обхвата с периодични профилактични прегледи на тези рискови групи да се извършва от органите осъществяващи държавния санитарно-епидемиологичен контрол.

ГЛАВА ТРЕТА

КРИМСКА-КОНГО ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА В БЪЛГАРИЯ

I. РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ККХТ В БЪЛГАРИЯ

Кримската-Конго хеморагична треска (ККХТ) бе и остава актуален проблем в България. Независимо, че честотата на възникване на заболявания сред хора значително отстъпва пред тази на други инфекциозни заболявания, високият леталитет (до 30%-50% при тежките форми), тежкото клинично протичане, опасността от възникване на вътреболнични и семейни огнища, спорадичния и понякога под формата на епидемичен взрив характер на протичане на епидемичния процес определят социалната и здравна значимост на заболяването.

Както при всички природноогнищни инфекции, циркулацията на причинителя на ККХТ се осъществява от периодичното му преминаване от резервоара-вектор в организма на животното-гостоприемник. Животните, вирусът на ККХТ и векторите, участващи в механизма на предаване (*Hyalomma marginatum marginatum*) и в по-малка степен други видове кърлежи се явяват съчленове на биоценоза, свързана с известни биотопи в определени географски ландшафти. Биотичните и абиотичните компоненти на географската среда сами по себе си не са в състояние да причинят възникването на епидемичен (епизоотичен) процес, но те могат да окажат влияние върху неговото развитие и проявление. Тъй като при животните инфекцията протича безсимптомно, огнищата могат дълго време да останат неоткрити. Те се манифестират при случайно навлизане в тях на човека и възникването на заболявания при хората. Особеностите в развитието на епидемичния процес при природноогнищните заболявания трябва да се разглеждат в екологичен и медикогеографски аспект.

Освен собствените проучвания и данните от официалната регистрация на ККХТ (1953-2013г.) сме ползвали и данни от "Кадастър на

природните огнища на ККХТ в България" от 1987г. (Г.Кебеджиев) и от 1991г. (В.Монев) като сме отразили нашите обобщения и изчисления върху съответните карти. (16;30;31;32)

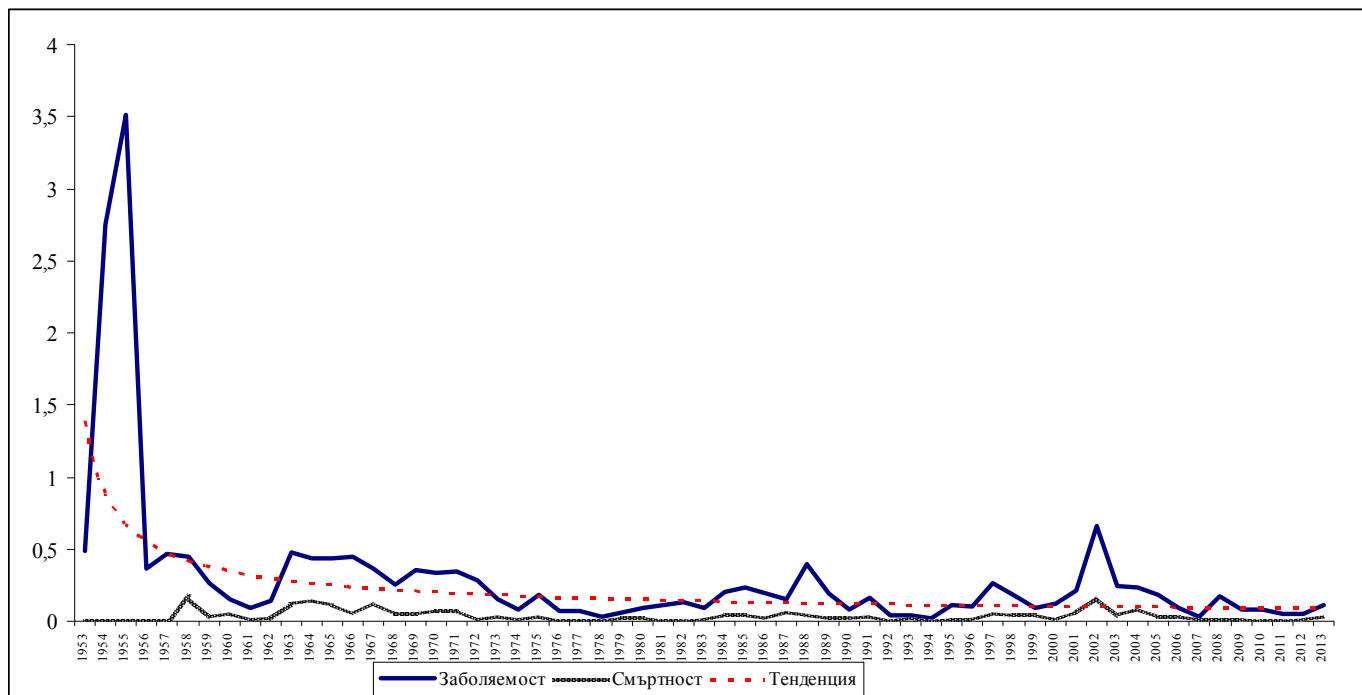
Първите заболявания на ККХТ в България датират от 1952г., а от 1953г. започва официалната регистрация. На таблица 7 и фиг. 18 сме показали динамиката на заболяемостта през годините от 1953г. до 2013 година.

Табл.7 Заболели, заболяемост, починали, смъртност и леталитет от ККХТ в България

Години	Заболели	Заболеемост	Починал	Смъртност	Леталитет
1953	23	0,34	0	0,00	0,00
1954	204	2,75	0	0,00	0,00
1955	263	3,51	0	0,00	0,00
1956	28	0,37	0	0,00	0,00
1957	36	0,47	0	0,00	0,00
1958	35	0,45	12	0,16	34,29
1959	20	0,26	2	0,03	10,00
1960	12	0,15	4	0,05	33,33
1961	6	0,09	1	0,01	16,67
1962	11	0,14	2	0,02	18,18
1963	39	0,48	10	0,12	25,84
1964	36	0,44	11	0,14	30,56
1965	36	0,44	9	0,11	25,00
1966	37	0,45	4	0,05	10,81
1967	31	0,37	10	0,12	32,26
1968	21	0,25	4	0,05	19,05
1969	30	0,36	4	0,05	13,33
1970	28	0,33	6	0,07	21,43
1971	30	0,35	6	0,07	20,00
1972	24	0,28	1	0,01	4,17
1973	13	0,15	3	0,03	23,08
1974	7	0,08	1	0,01	14,28
1975	16	0,18	3	0,03	18,75
1976	6	0,07	0	0,00	0,00
1977	6	0,07	0	0,00	0,00
1978	3	0,03	0	0,00	0,00
1979	5	0,06	1	0,02	20,00
1980	8	0,09	2	0,02	25,00
1981	10	0,11	0	0,00	0,00
1982	12	0,13	0	0,00	0,00
1983	8	0,09	1	0,01	12,50
1984	18	0,20	4	0,04	22,22
1985	21	0,23	4	0,04	19,05
1986	17	0,19	2	0,02	11,77
1987	13	0,15	5	0,06	38,46
1988	36	0,40	4	0,04	11,12
1989	17	0,19	2	0,02	11,76

1990	7	0,08	2	0,02	28,57
1991	14	0,16	3	0,03	21,43
1992	3	0,04	0	0,00	0,00
1993	3	0,04	2	0,02	66,67
1994	2	0,02	0	0	0
1995	10	0,11	1	0,01	10,00
1996	9	0,10	1	0,01	11,11
1997	22	0,26	4	0,05	18,18
1998	15	0,18	3	0,04	20,00
1999	8	0,09	3	0,04	37,50
2000	10	0,12	1	0,01	10,00
2001	18	0,21	5	0,06	27,77
2002	54	0,66	13	0,16	24,07
2003	19	0,24	3	0,04	15,79
2004	18	0,23	6	0,08	33,33
2005	14	0,18	2	0,03	14,29
2006	7	0,09	2	0,03	28,57
2007	2	0,03	1	0,01	50,00
2008	13	0,17	1	0,01	7,69
2009	6	0,08	1	0,01	16,67
2010	6	0,08	0	0	0
2011	4	0,05	0	0	0
2012	4	0,05	1	0,01	25
2013	8	0,11	2	0,03	25

Фиг18. Динамика на заболяемостта, тенденция на заболяемостта и смъртност от ККХТ в България (1953-2013 г.)



Този период на регистрация на ККХТ от 61 години сме разделили на 6 подпериода: 1953-1962г., 1963-1972г., 1973-1982г., 1983-1992г., 1993-2002г. и 2003-2013г. Всеки разглеждан подпериод обхваща 10 години, като само в последния те са 11, тъй-като сме включили и 2013г. Тези периоди не отразяват точно сложно обусловената заболяемост сред хората от тази зоонозна инфекция, но поради това, че сме ползвали данните на Г. Кебеджиев за първите десетилетия на регистрация на ККХТ, (които са най-пълни и точни) и извършените изчисления върху тези данни се наложи тази периодизация.(табл. 8)

Табл. 8 Заболели, заболяемост, починали, смъртност и леталитет от ККХТ в България по периоди.

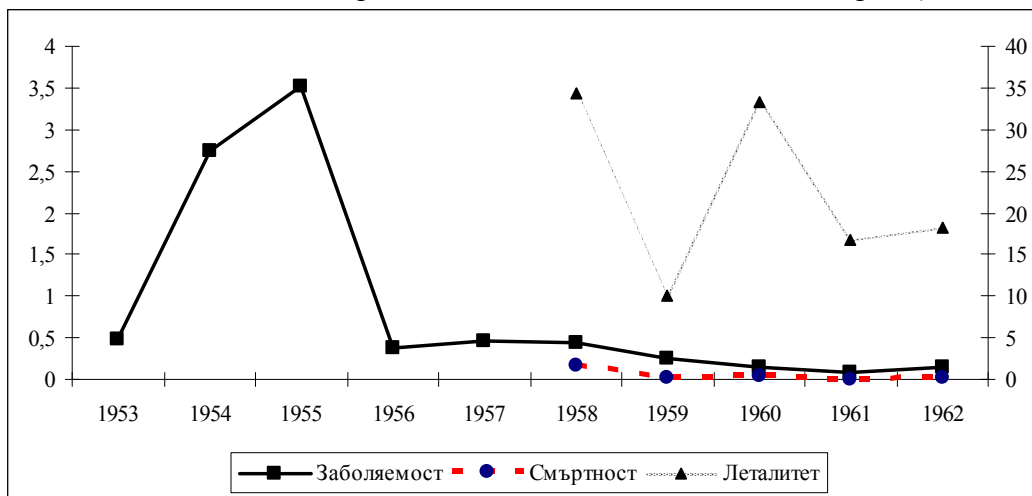
Периоди	Заболели	Заболяемост	Починали	Смъртност	Леталитет
1953-1962	667	0,87	21*	0,05*	667*
1963-1972	321	0,39	65	0,08	20,25
1973-1982	91	0,10	10	0,01	10,99
1953-1982	1079	0,44	96	0,04	8,90
1983 -1992	154	0,17	27	0,03	17,53
1993-2002	151	0,18	33	0,04	21,85
2003-2013	101	0,12	19	0,02	18,81
1983-2013	406	0,16	79	0,03	19,46
1953-2013	1485	0,30	175	0,03	11,78

*За периода 1953- 1957г. няма регистрация на починалите

На карта 9 са отразени данните за разпространението на ККХТ по области (окръзи) и по населени места за подпериода 1953-1962г. През този период са установени заболявания във всички окръзи с изключение на Габровски и Софийски окръзи. Общият брой на заболелите е 667, заболяемост 0,87‰. Общият брой на проявените огнища е 347 (Г.Кебеджиев).(16) За този подпериод са регистрирани 21 починали от ККХТ (смъртност 0,05 ‰ и леталитет 25 %). (21 починали от 84 заболели за периода 1958-1962г.)

Тъй като за първите пет години от 1953г. до 1957г. няма официална регистрация на смъртни случаи, смъртността и леталитета за периода са изчислени съответно върху населението и броя регистрирани случаи за периода 1958-1962г. Най-много случаи на заболяване са регистрирани през 1954г. и 1955г. съответно 204 (заболяемост 2,75 ‰) и 263 (заболяемост 3,51 ‰). Леталитетът е висок през целия период в който има регистрация като варира между 10 % (1959г.) и 34,29 % (1958г.).(фиг. 19)

Фиг. 19 Заболяемост, смъртност и леталитет от ККХТ в България (1953-1962 г.)



За този начален подпериод най-засегнат е Шуменски окръг с 235 заболели (заболяемост 10,46 ‰) и разкрити огнища в 57 населени места. В селата Драганово (38 заболели), Кюлевча (17 заболели), Златар (13 заболели), Смядово (13 заболели), Ивански (11 заболели) и Саламаново (11 заболели), заболяването е протекло като епидемична форма на разпространение. В град Шумен за периода са регистрирани 10 случая на ККХТ.

На второ място по разпространение на ККХТ сред хора за периода 1953-1962г. е Бургаски окръг със 135 заболели и 60 разкрити огнища. Най-много случаи са регистрирани в с.Аспарухово - 5 и в с.Венец - 7. заболяемостта за периода е 3,83 ‰.

Висока заболяемост е отчетена и в Разградски (1,80 ‰), Търговишки (2,15 ‰), Пазарджишки (1,11 ‰), Сливенски (1,19‰) окръзи като в гореспоменатите общо 6 окръга са регистрирани

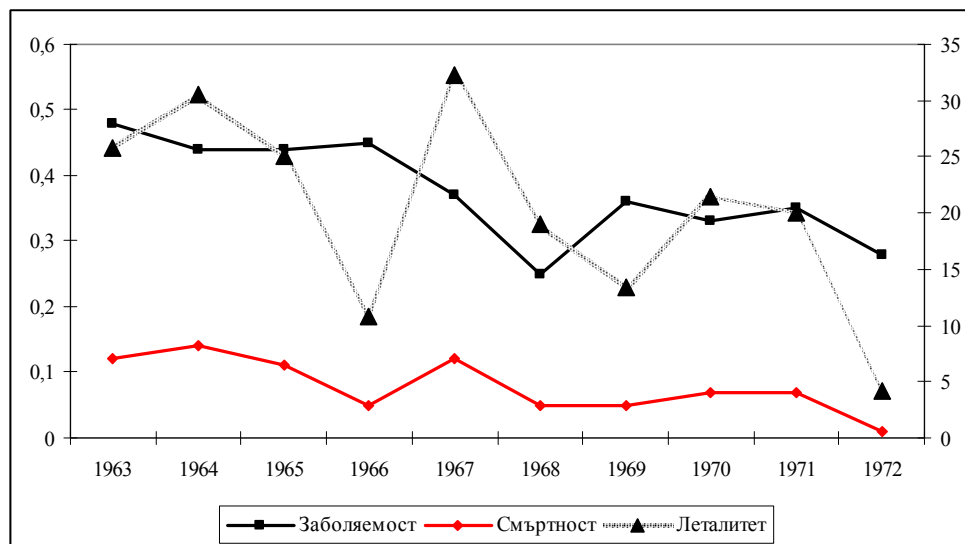
над 70% от заболяванията при хора и са концентрирани 60 % от разкритите огнища.

През втория подпериод (1963-1972г.) са регистрирани общо 321 заболявания в 213 населени места. Заболяемостта на 100 000 население в България е 0,39 ‰. Регистрираните смъртни случаи от ККХТ са 65, леталитет 20,25 % и смъртност (на 100 000 население) - 0,08 ‰.

Най-много случаи са регистрирани през първата година 1963г. от наблюдавания период - 39 (0,48 ‰), но между броя заболели и заболяемостта през отделните години не се наблюдават сигнификантни различия.(фиг. 20)

През този подпериод най-висока активност показват огнищата в Пазарджишки, Кърджалийски и Хасковски и Бургаски окръзи на юг от Стара планина и Великотърновски на север от Стара планина. През този период рязко намалява активността на огнищата в Североизточна България. (карта 9)

Фиг. 20 Заболяемост, смъртност и леталитет от ККХТ в България (1963-1972 г.)



На територията на четирите окръга в Южна България са установени 50 % от проявените огнища и 54,44 % от регистрираните заболявания при хора. Най-висока заболяемост за периода се наблюдава в Пазарджишки окръг - 2,12‰ като най-засегнатите селища са с. Стрелча с 11 заболели, с. Калугерово с 6 заболели и с. Елешница с 5 заболели.

В Кърджалийски окръг заболяемостта за периода 1963-1972г. е 1,52‰ като значителна е активността на природните огнища, разположени предимно в Ивайловградската и Крумовградската селищни системи.

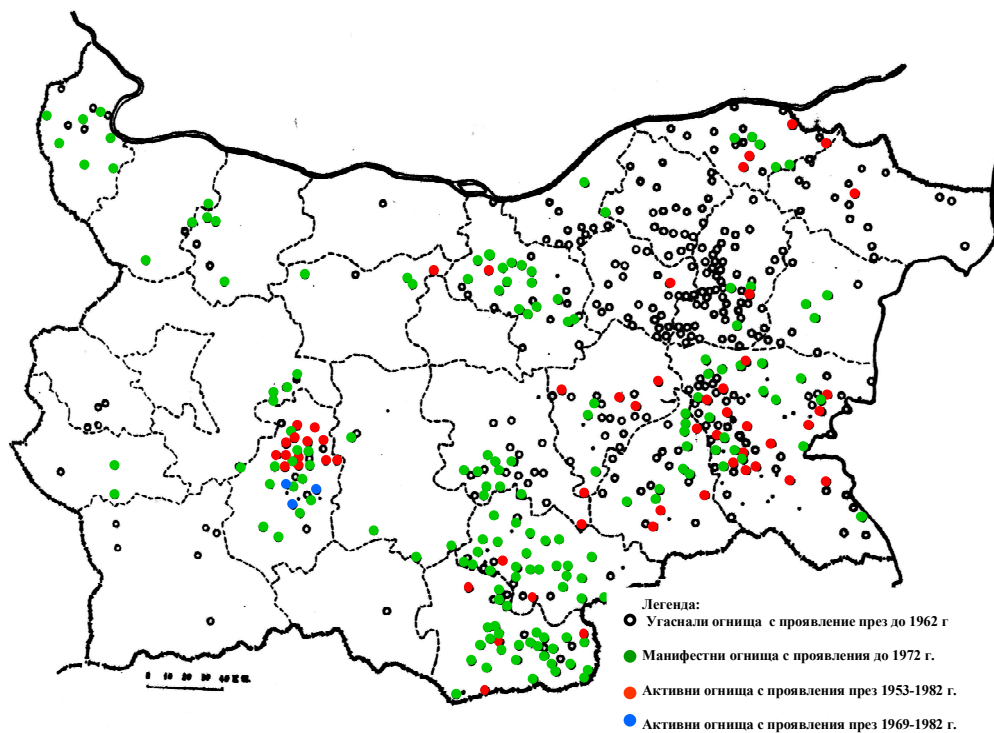
През този период са разкрити редица нови огнища на ККХТ на територията на В.Търновски, Врачански, Видински и Софийски окръзи. Заболяемостта в най-засегнатата област Велико Търново е 0,91 ‰ като огнищата са разположени в средната част на територията, а най-много случаи са регистрирани в град/село Обединение.

През подпериода 1963-1972г. броят на заболяванията се стабилизира на около 30 случая годишно (от 24 до 39). Резултатите от серологично проучване на С.Василенко сред индивиди с анамнеза за ухапване от кърлеж в ендемични райони на страната от 1968г. показват 20 % позитивност за вируса на ККХТ. Серопозитивността при животни в същите райони е малко над 50% . (3;15;16;31)

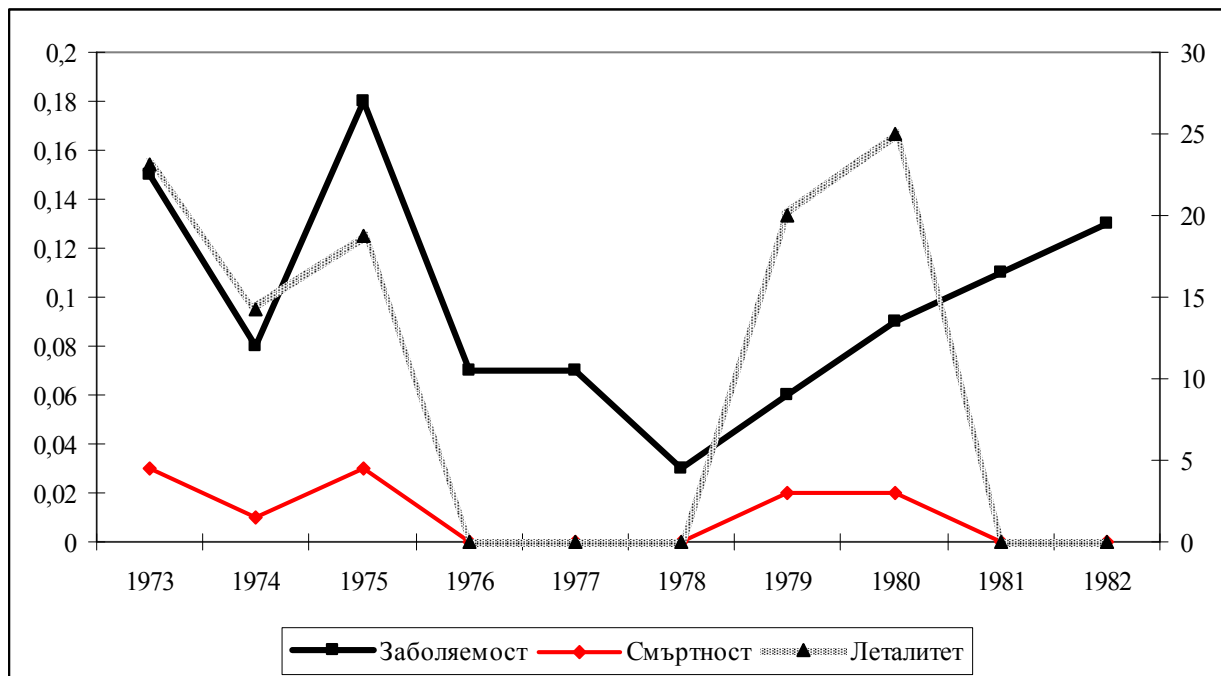
Третият период - 1973-1982г. се характеризира със снижение на заболяемостта 0,10 ‰ срещу 0,39 ‰ и 0,87 ‰ за предходните 2 периода. Леталитетът остава висок като през отделните години е между 20 и 25 %. (1973г., 1979г., 1980г.) (карта 9,фиг.21)

Периодът се характеризира със затихване на огнищата в цялата страна с изключение на тези в Бургаски и Пазарджишки окръзи. На тяхна територия са регистрирани над 60% от случаите на ККХТ. Неравномерното териториално разпределение на природните огнища на ККХТ и различията в тяхната активност се обясняват с различията в числеността и видовия състав на кърлежите в различните райони на страната.

Карта 9 ККХТ в България през периода 1953-1982 г.



Фиг.21 Заболяемост, смъртност и леталитет от ККХТ в България (1973-1982 г.)



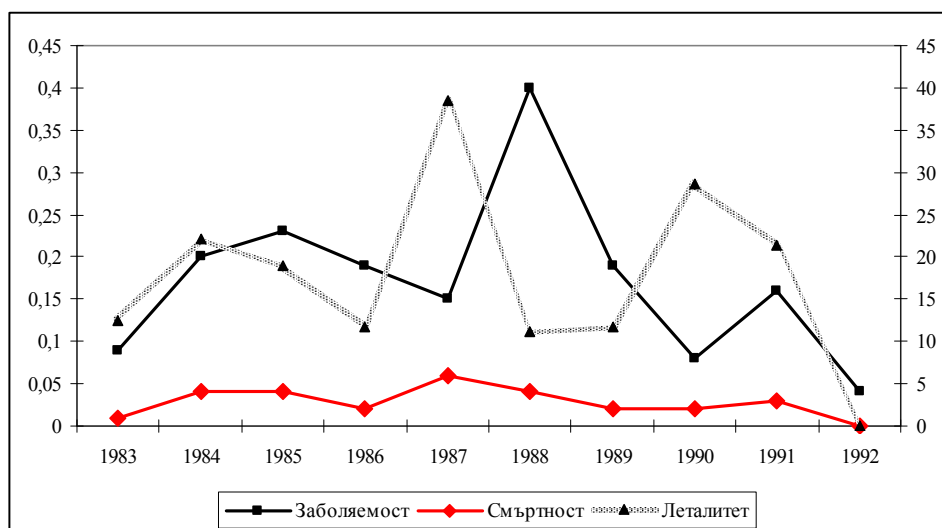
Така например устойчивостта на природните огнища на ККХТ в Пазарджишки окръг може да се обясни с преобладаването на кърлежите от вида *Nyalomma m. marginatum* в този район - до 89,6 %, докато в

Бургаски окръг е установен най-висок процент на заразеност на кърлежите от този вид с вируса на ККХТ. (С.Василенко, 1976г.) (8;9;13;16;17;30;31;32) През 1974г. е въведена имунизационна програма, включваща медицински персонал и военнослужещи в ендемичните райони в страната, което довежда до снижение на заболяемостта сред тези рискови професии.

През подпериода 1983-1992г. заболяемостта от ККХТ в България е сравнително ниска, но по-висока от предходния подпериод - 0,17 ‰ срещу 0,10 ‰. Леталитетът е висок - средно 17,53 % като в отделни години превишава 20 % (1984г. - 22,22 %, 1987г. - 38,46 %, 1990г., - 28,57% , 1991г. - 21,43 %). Най-много заболели - 36 - са регистрирани през 1988г., заболяемост 0,40 ‰, смъртност 0,04 ‰, леталитет - 11,12 %, а най-малко - през 1992г. - трима заболели. 73 % от заболелите са регистрирани в три окръга (области) на България - Бургаска, Кърджалийска и Хасковска. В останалите области са регистрирани единични заболявания или не са регистрирани заболели.

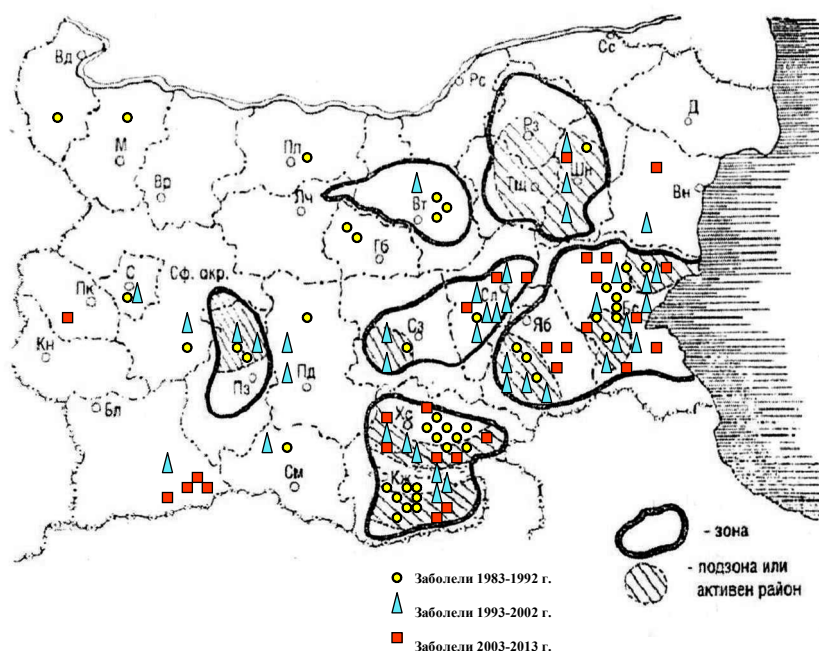
Бургаска област както и в предходния подпериод е района с най-висока заболяемост от ККХТ - 1,54 ‰ (при 0,17 ‰ за страната), смъртността е 0,27 ‰, а леталитетът - 17,39 %. В областите Кърджали и Хасково заболяемостта е съответно 0,83 ‰ и 0,59 ‰. Следват Пазарджишка и Великотърновска области съответно 0,15 ‰ и 0,24 ‰. (фиг.22)

Фиг. 22 Заболяемост, смъртност и леталитет от ККХТ в България (1983-1992 г.)

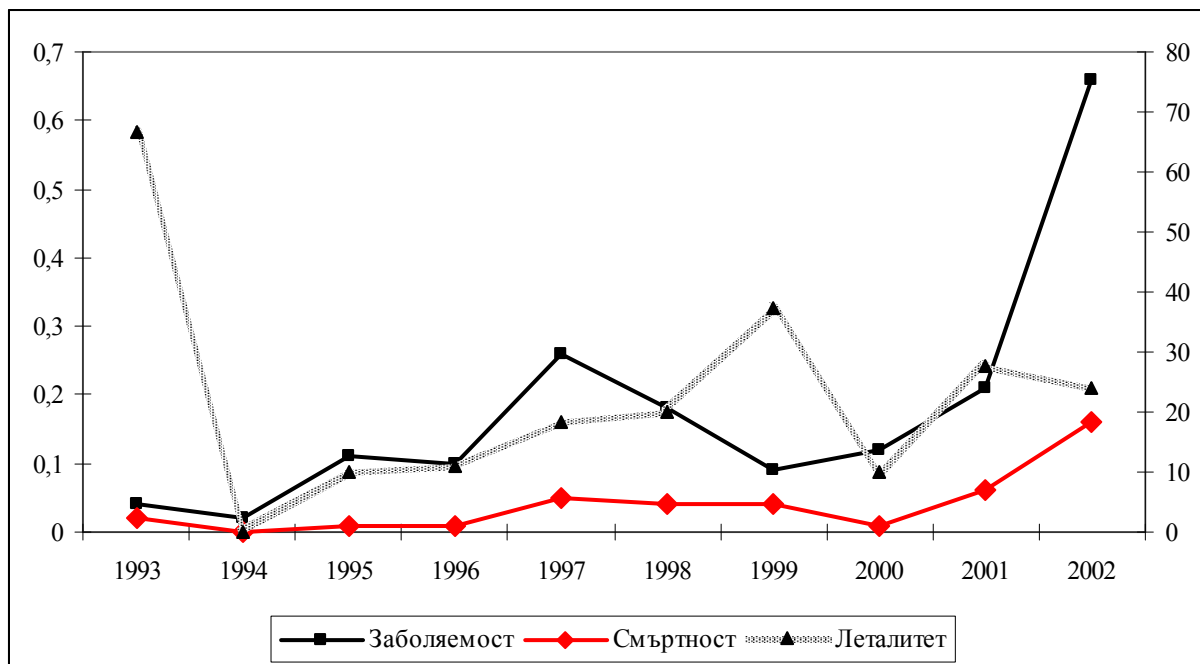


Ползвайки кадастъра на В.Монев, резултатите от анализа на данните за периода 1983-1992г. показва сравнително по-висока епидемиологична активност в Бургаската природоогнищна зона (ПОЗ) и в Източно-Родопската ПОЗ, средна до ниска във Велико-Търновска, Източно-Средногорската и Западно-Средногорската ПОЗ и само 1 заболяване за този 10 годишен период в най-старото природно огнище на ККХТ в България - Шуменската ПОЗ. (13;14;30;31;32) (карта 10) Периодът се характеризира с преход от тоталитарно към демократично общество и свързаните с това промени, касаещи селското стопанство и животновъдството.

Карта 10 ПОЗ и огнища на ККХТ в България през периода 1983-2012г.



Фиг. 23 Заболяемост, смъртност и леталитет от ККХТ в България (1993-2002 г.)



Повече от 50 % от случаите са регистрирани в Бургаска ПОЗ, която включва освен Бургаска и Ямболска област. Заболяемостта от ККХТ в Бургаска област е 8-кратно по-висока от тази за страната - 1,45 ‰, леталитетът е 18,75 %.

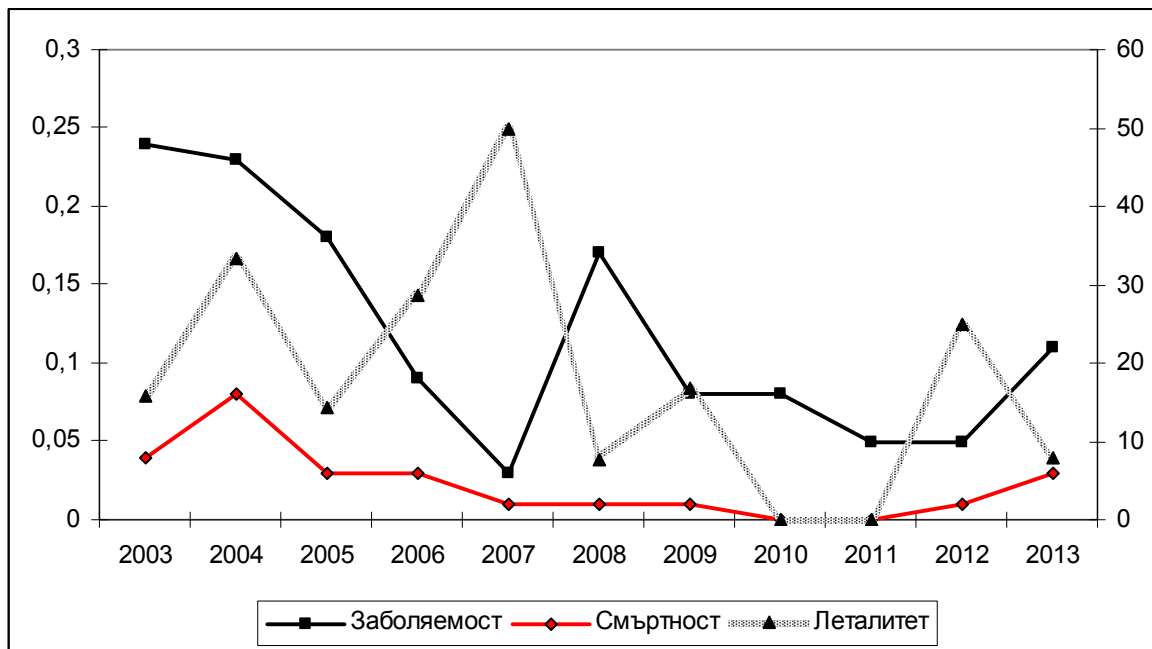
В Източно-Средногорската ПОЗ са регистрирани 14,6 % от заболяванията, в Източно-Родопската ПОЗ (Кърджалийска и Хасковска област) - 12 %, а в най-старото природно огнище на ККХТ - Шуменската ПОЗ - 6 % (10 заболявания), което показва известна епидемиологична активност. Незначителен е броят на заболяванията в останалите ПОЗ, което говори за ниска епидемиологична активност на огнищата.

За първи път след 1962г. са регистрирани заболявания от ККХТ в Благоевградска област - 3, заболяемост 0,09 ‰. За периода 1953-1962г. са разкрити 6 природни огнища в областта с по 1 болен в следните населени места: гр. Благоевград, гр. Гоце Делчев, с. Елешница, с. Конарско, гр. Симитли, гр. Якоруда с прекратена активност. Настоящите случаи поставят въпроси около автохтонността на тези огнища.

През последния наблюдаван от нас подпериод 2003-2013г. заболяемостта от ККХТ в България бележи тенденция към снижение. Средно за периода тя е 0,12 ‰ (101 заболявания), смъртността е 0,02 ‰,

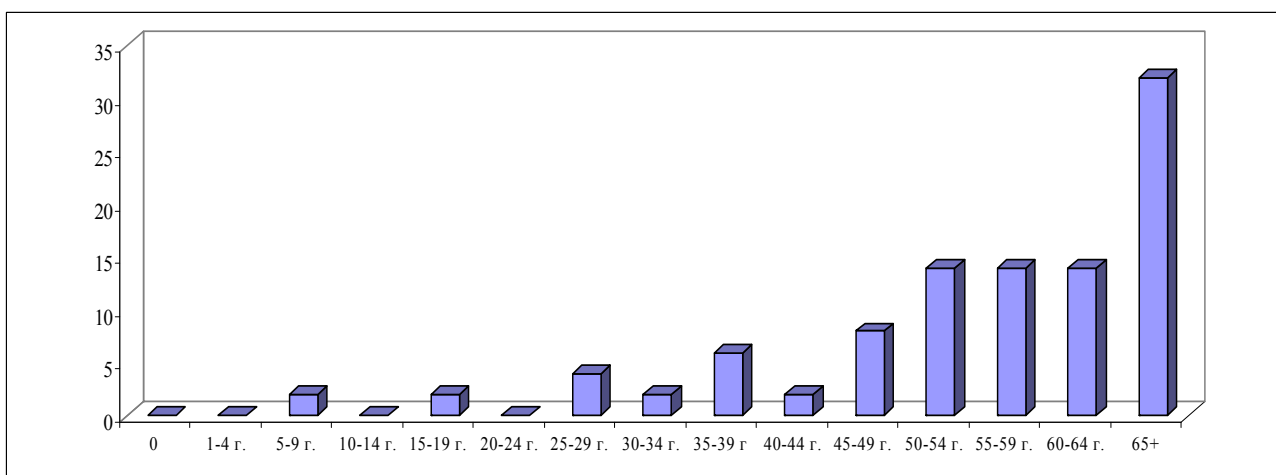
(19 починали) и леталитетът - 18,81 %. След 2008г. случаите на ККХТ в България са под 10. През 2003г.отбелязваме най-висока заболяемост за периода - 0,24 ‰ (19 заболели, леталитет 15,79 %).(фиг.24)

Фиг.24 Заболяемост, смъртност и леталитет от ККХТ в България (2003-2013 г.)

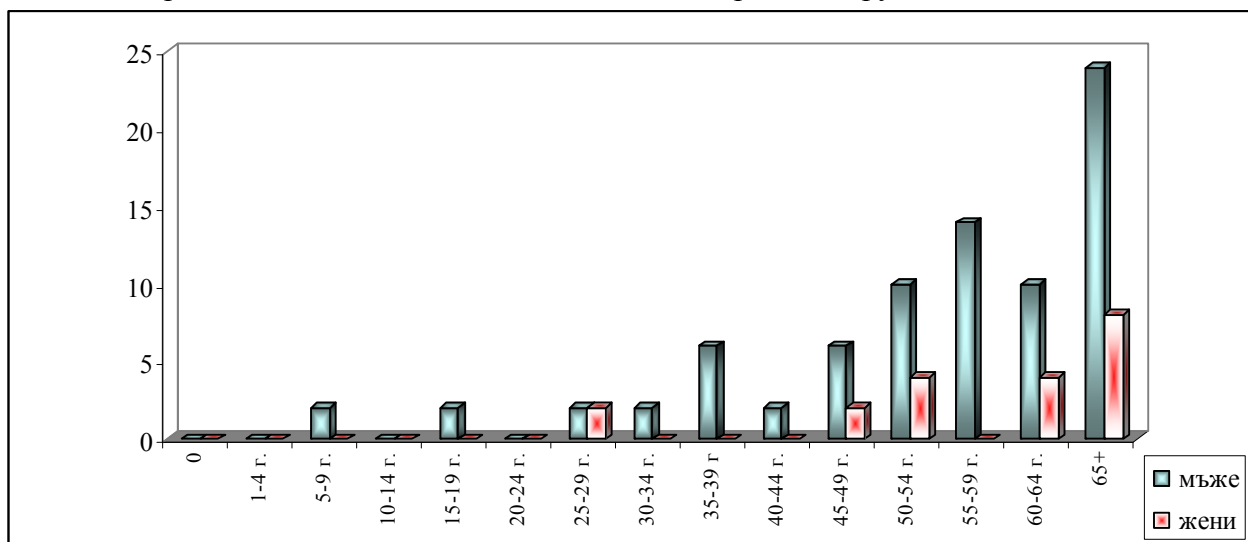


Възрастовата структура на заболелите за периода 2006-2013г. показва, че най-засегнати са лицата над 65 години, следвани от 50-54г., 55-59г. и 60-64г. като общо заемат 74 % от регистрираните ККХТ. Няма случаи на заболели под 5 - годишна възраст.(фиг.25)

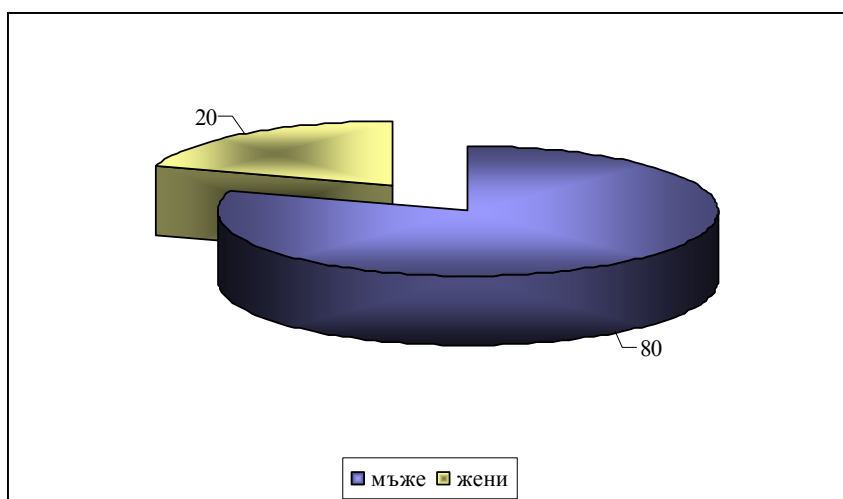
Фиг.25 Разпределение на заболелите от ККХТ по възрастови групи 2006-2013 г.



Фиг.26 Разпределение на заболялите от ККХТ по възрастови групи и пол 2006-2013 г.



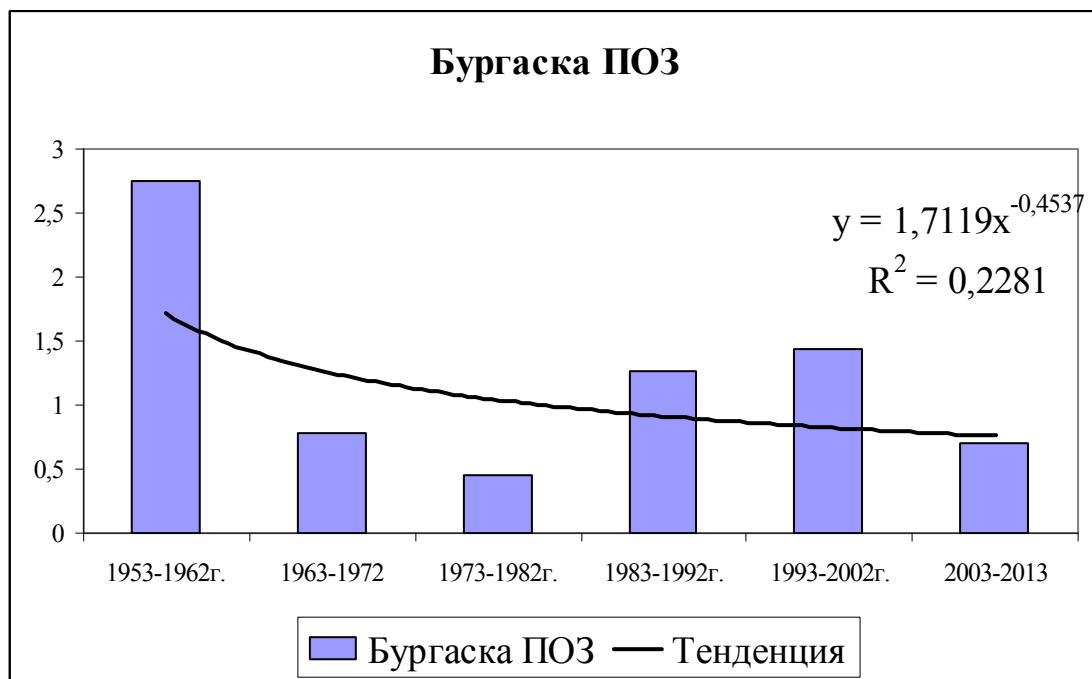
Фиг.27 Разпределение на заболялите от ККХТ по пол в % 2006-2013 г.



Структурата на заболялите по пол показва, че преобладават мъжете (80 %) и съотношението жени:мъже е 1:4.(фиг.27)

Бургаската ПОЗ (Бургаска и Ямболска области) заемат водещо място по относителен дял - 38,6% - от регистрираните ККХТ за периода. Леталитетът в Бургаска област е 17,24 % (5 от 29), в Ямболска - 40 % (4 от 10). Изследвания, проведени сред 200 здрави кръводарители или болни с други заболявания, показва относително висок процент на серопревалиране (наличие на IgG антитела срещу вируса на ККХТ) в област Бургас - 8,5 %.(13;14;53;54)

Фиг.28 Тенденция на заболяемостта от ККХТ в Бургаска ПОЗ по периоди (1953-2013 г.)



Анализът на серологично положителните за ККХТ лица показва, че заетите с отглеждане на животни и тези с анамнеза за ухапване от кърлеж са изложени на значително по-висок риск от заразяване с вируса на ККХТ.

Проучване върху домашни животни от ендемично огнище - района на гр. Айтос (селата Тополица и Карагеоргиево) показва наличие на антитела при средно 72 % от тях, като след 2-годишната им възраст процентът, на серологично положителните нараства над 80 %. (Ива Христова) Тези серологични резултати както и високият относителен дял (в %) от заболяванията, регистрирани през последните десетилетия дават основание да преценим неблагоприятна прогноза за Бургаска ПОЗ (особено област Бургас) и през следващите години. (53;55)

В Източно-Родопската ПОЗ са регистрирани 24,75 % от заболелите за периода 2003-2013г. В Хасковска област, където активността на природните огнища е по-висока, заболяемостта е 0,66 ‰, смъртността 0,11‰, леталитетът - 16,67 %. В Кърджалийска област тези показатели са съответно 0,42 ‰, 0,06 ‰ и 14,29 %.

Новите огнища се намират преди всичко в южната част на зоната - около гр. Момчилград и долините на реките Върбица и Бяла. (13;14;17;55)

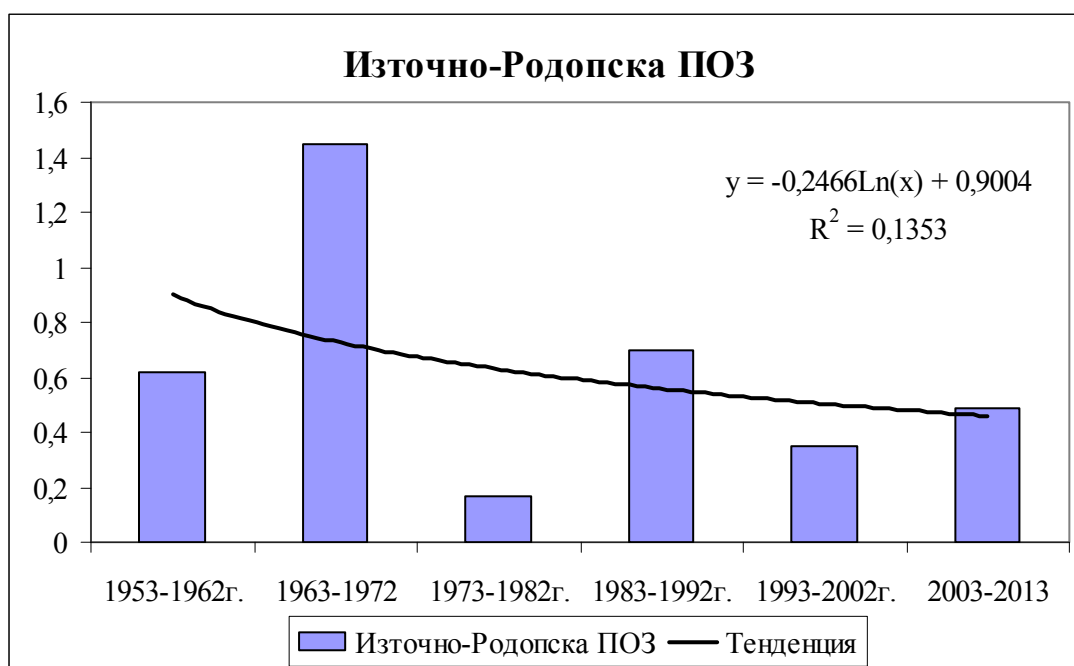
От проведените серологични изследвания за периода 2006г. до днес сред здрави кръводарители (Кърджали и Хасково) попадат в зоната с умерено висока степен на серопревалиране - съответно 6 % и 4,6 % (Ива Христова).(17;25;53)

За периода 2006-2012г. в България са правени и проучвания относно видовото разнообразие на кърлежовата популация като основният вектор на ККХТ - *Hyalomma m. marginatum* заема 57,84 % в Кърджалийска област и 37,8 % в Хасковска. Нивата на общата инфестация с вируса на ККХТ в тези области са съответно 2,68 % и 2,75 %.(17;53)

По-висока от средната инфестация на *Hyalomma m. marginatum* с вируса на ККХТ се открива в Момчилград - 5,88 % (2012г.), с. Птичар - 6,35% (2012г.), с. Голям извор - 5,45 % (2012г.), с Любеново - 5,88 % (2012 г.), с Конуш - 12,25 % (2012г.). Първите две населени места са в област Кърджали, а останалите - в област Хасково. При серологичните изследвания на селскостопански животни (крави) позитивни са антитела срещу вируса на ККХТ са общо 9,81 % в Хасковска и 7,8 % в Кърджалийска области като в с. Птичар този процент е 9,32 %, в с. Джебелско (Кърджалийска област) - 16,33 %, в с Голям извор - 12,5 %, с. Любеново - 15,85 %, с. Конуш - 13,33 % (И.Гергова) (8;9;10;11).

Тези данни и данните за заболяемостта от региона определят прогнозата за близките години по отношение на ККХТ на Източно-Родопската ПОЗ като неблагоприятна.

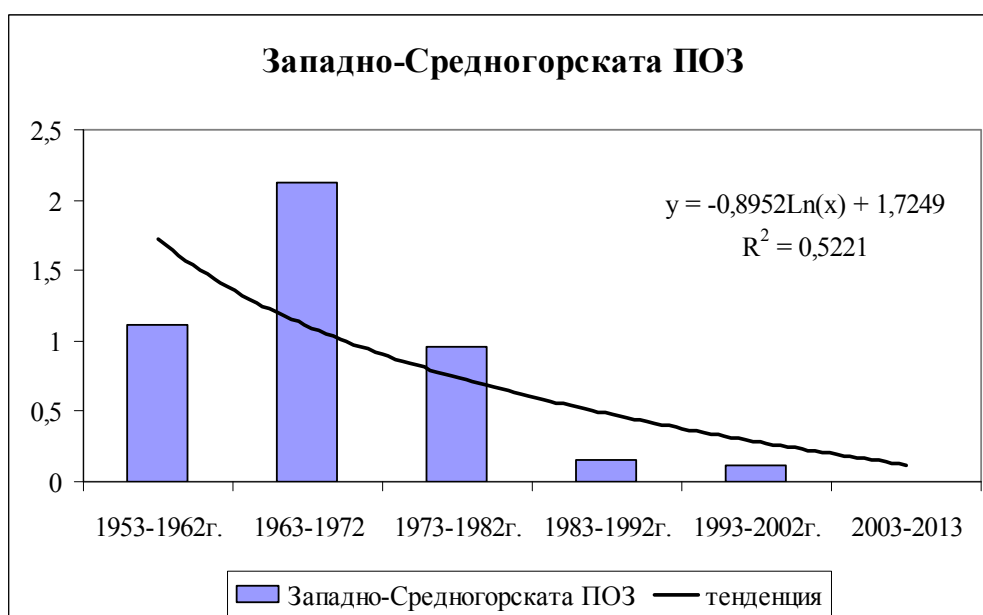
Фиг. 29 Тенденция на заболяемостта от ККХТ в Източно-Родопската ПОЗ по периоди (1953-2013 г.)



В Западно-Средногорската ПОЗ - няма регистрирани случаи на ККХТ за периода 2003-2013г.

Изследвания, проведени в страната сред здрави кръводарители в област Пазарджик я определят с умерено висока степен на серопревалиране с 5,8 %. От серопозитивните 33,3 % отглеждат животни и 33,3 % дават данни, че са били ухапани от кърлеж. (И.Христова).

Фиг.30 Тенденция на заболяемостта от ККХТ в Западно-Средногорската ПОЗ по периоди (1953-2013 г.)

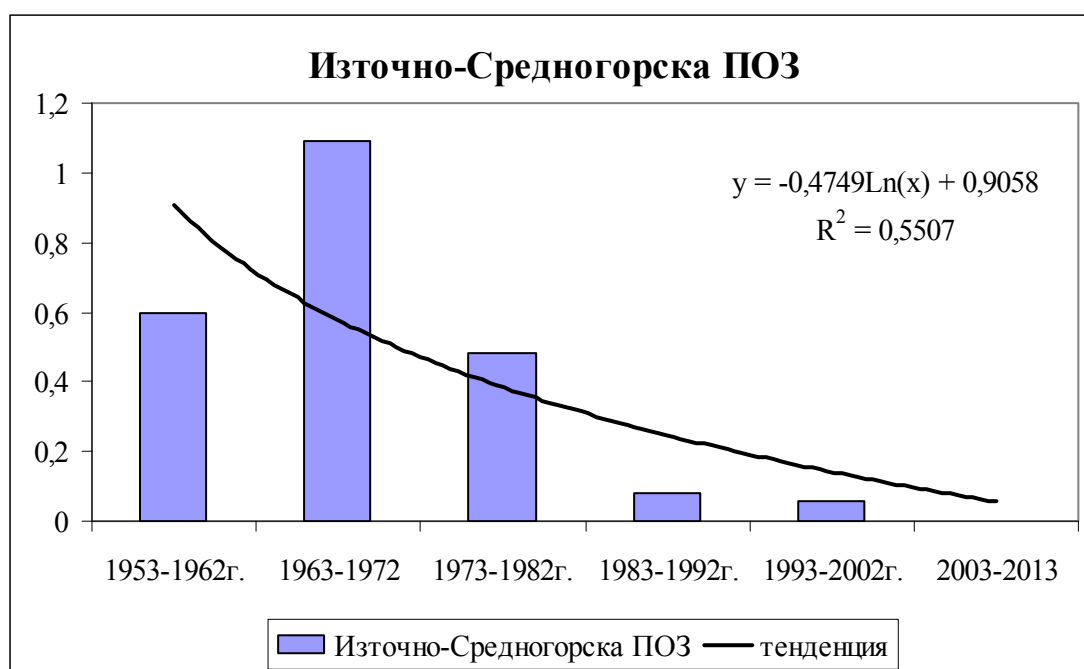


Прогнозата за близките години е за спорадична заболяемост.

В Източно-Средногорската ПОЗ (Старозагорска и Сливенска) област случаите на заболели от ККХТ за периода 2003-2013г. са 10 и всички те са регистрирани в Сливенска област (заболяемост 0,46 ‰, смъртност 0,18‰, леталитет 40 %). Серопреваленсът сред здрави кръводарители в област Сливен по последни проучвания е 2 % (И.Христова). В област Стара Загора нивото на инфестация на кърлежите с вируса на ККХТ е 1,09%. При *Nyalomma m. marginatum* като основен вектор на инфекцията този процент е 1,47, като по-висок е той в селата Дълбоки и Знаменосец, съответно 4,55 % и 4,44 %. При серологичните изследвания на селскостопански животни 7,89 % са позитивни за вируса на ККХТ, а при изследвания на човешки серум от здрави кръводарители позитивните са 1,27 %.

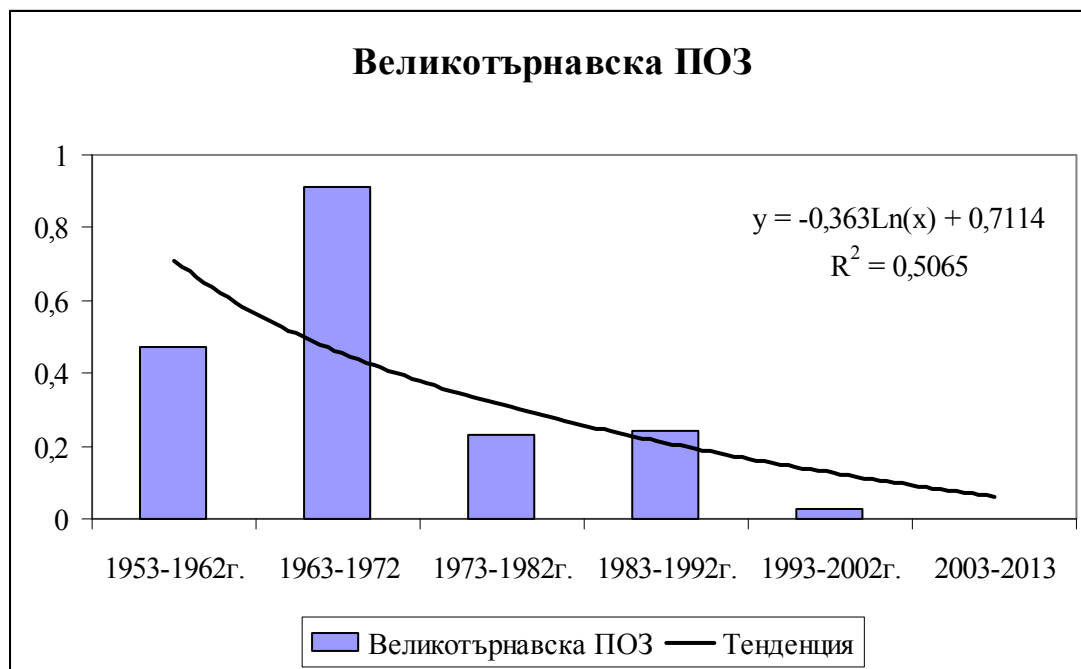
Тези данни и регистрираната заболяемост от ККХТ в района определят Източно-Средногорската ПОЗ като зона със слаба епидемиологична активност. Прогнозират се единични случаи, преимуществено в Сливенска област.

Фиг. 31 Тенденция на заболяемостта от ККХТ в Източно-Средногорската ПОЗ по периоди (1953-2013 г.)



Във Великотърновска ПОЗ няма случаи на заболели хора от ККХТ за периода 2003-2013г., а за предходното десетилетие има 1 заболял. Зоната вероятно има ирадиационен произход от съседната Шуменска зона. Епидемиологичната активност е малка - прогнозата е за единични случаи.

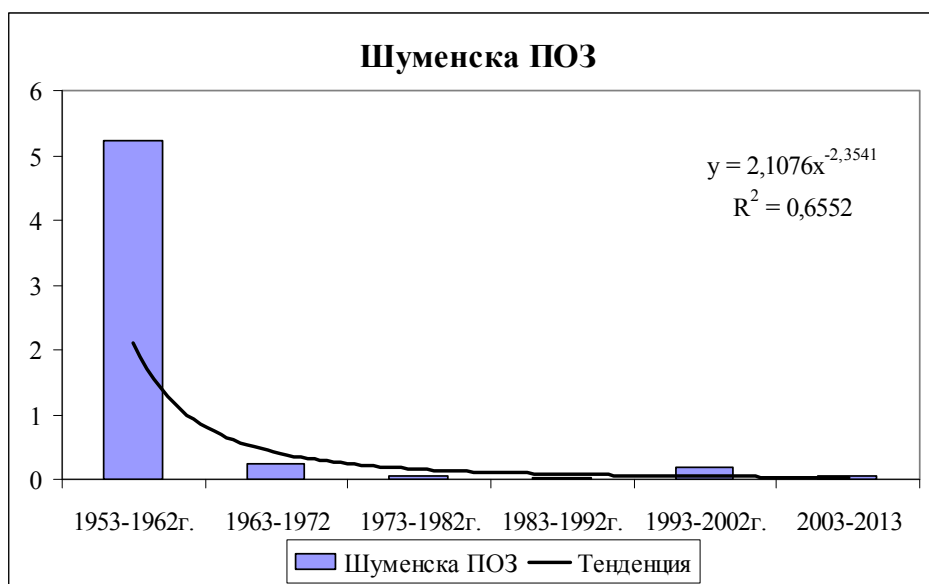
Фиг.32 Тенденция на заболяемостта от ККХТ в Великотърновска ПОЗ по периоди (1953-2013 г.)



В Шуменска ПОЗ за периода 2003-2013г.са заболели 3 лица, заболяемост 0,15 ‰, няма смъртни случаи. През предходното десетилетие случаите са 10, което говори за известна епидемиологична активност на най-старото огнище на ККХТ след няколко десетилетия ниска активност. Проведеното изследване от 2008г. сред 50 здрави донори не отчете позитивен серологичен резултат за среща с вируса на ККХТ (И.Христова).

Прогнозата е за спорадични случаи.

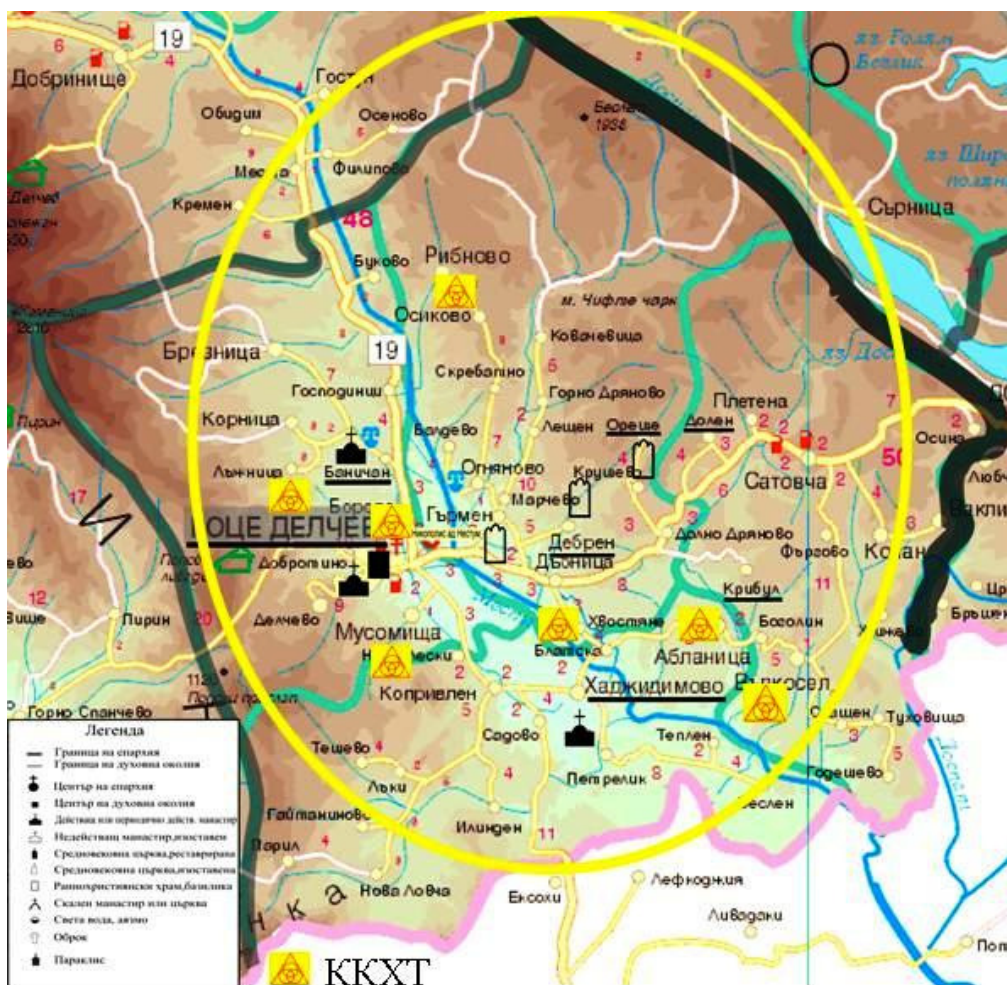
Фиг.33 Тенденция на заболяемостта от ККХТ в Шуменска ПОЗ по периоди (1953-2013 г.)



За периода 2003-2013г. 16,8 % от случаите на ККХТ са регистрирани в Благоевградска област, заболяемост 0,48 ‰, смъртност 0,03 ‰, леталитет 5,88 %. Случаите са на територията на общините Гоце Делчев, Хаджидимово, Сатовча и са регистрирани в следните населени места: гр. Гоце Делчев, с. Абланица, с. Вълкосел, с. Рибново, с. Лъжница, с. Мусомища, с. Блатска, включително клъстър от 4 случая между 20 март и 10 април 2008г. от района на гр. Гоце Делчев.

Серопревалирането на ККХТ сред здрави донори в област Благоевград е 1 % (И.Христова). Генетичната вариабилност на щамовете ККХТ проследена при двама болни от 2008г. показва различия спрямо изолат от Косово (от 2001г.) - 1,2 % и от Гръцки шам (2008г.) - 2,4 %. Бъдещи наблюдения и проучвания в областта ще дадат отговор на редица въпроси, свързани с ирадиацията от съседни огнища и вероятността за формиране на нова ПОЗ. (83;84)

Карта 11 Огница на ККХТ в Благоевградска област за периода 2003-2013 г.



II. КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА ЗАБОЛЕЛИТЕ ОТ ККХТ В БЪЛГАРИЯ

1. Структура на хоспитализираните лица от проучените болни за периода 1999-2013г.

Кримската-Конго хеморагична треска е природно-огнищно заболяване. От страните в югоизточна Европа най-засегната е България, единични случаи има в Румъния, Унгария, Сърбия, Македония. Основния механизъм на предаване е трансмисивния, осъществяващ се чрез различни видове иксодови кърлежи. Другите пътища на предаване на инфекцията се осъществяват посредством рискови процедури и дейности като кръвни манипулации, обслужване на болни с хеморагични прояви, клане и дране

на инфектирани животни, като водещите механизми на предаване са кръвно-капков и покривен (посредством наранена кожа).

Леталитетът от ККХТ е висок, което определя високата медико-социална значимост на заболяването.

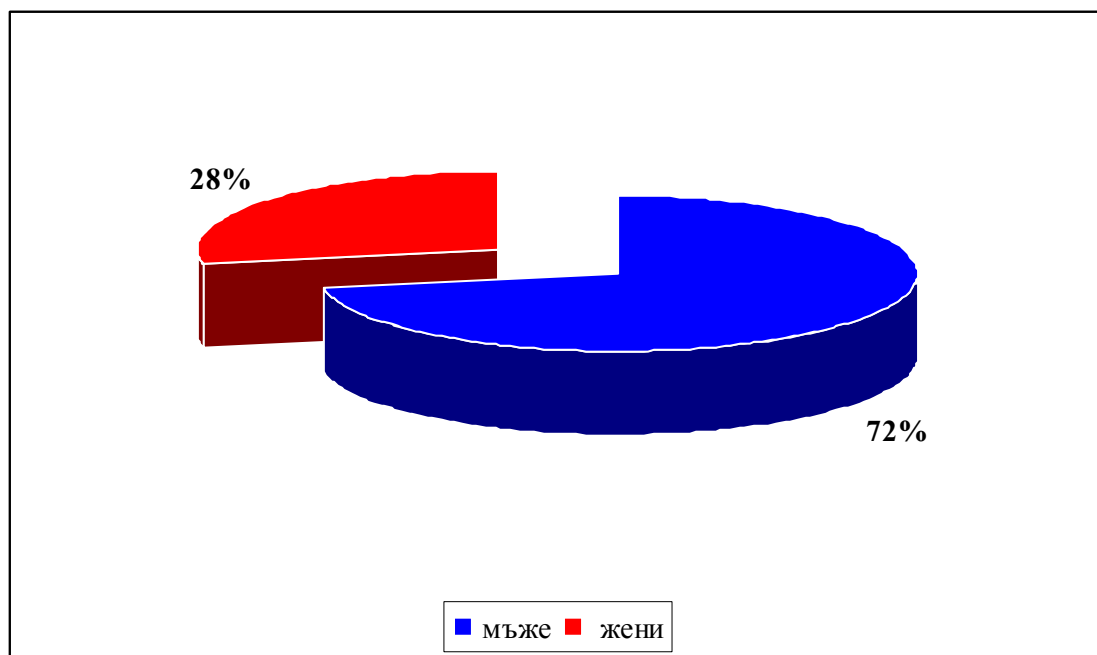
Поради тежестта на клиничната картина, остроото начало и хеморагичния синдром, всички пациенти в нашето проучване са били хоспитализирани.

2. Структурно-демографски данни на заболелите от Кримска-Конго хеморагична треска

2.1 Разпределение по пол, професия, рискови фактори и възраст

Разпределението по пол при проучените от нас болни с ККХТ е както следва: 72 % са мъже и 28 % са жени, т. е. почти $\frac{3}{4}$ от заболелите са мъже. Това е свързано с по-голямата заетост на мъжете със селскостопанска дейност и животновъдство и дейности, свързани или налагащи пребиваване на индивида в природните огнища на ККХТ.

Фиг.34 Разпределение по пол на заболелите от ККХТ

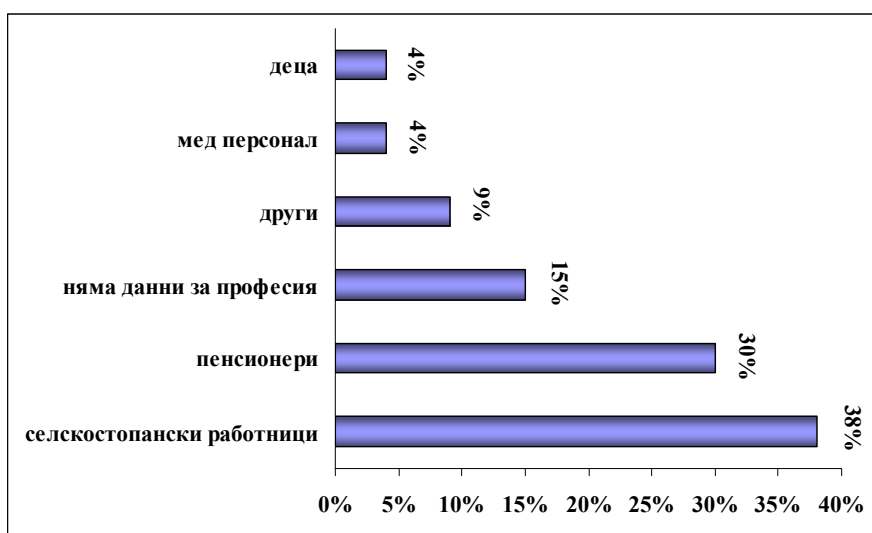


Подчертана е професионалната заетост на заболелите. Боледуват преди всичко лица заети в селското стопанство или отглеждащи домашни животни. Структурните икономически промени в България през

последните 30 години, свързани основно с раздържавяване в селското стопанство води до нарастване на случаите на ККХТ сред лица с други основни професии, които отглеждат домашни животни в личните си стопанства.

В нашето проучване 38 % от заболялите са заети със селскостопанска дейност - отглеждат животни или по-рядко извършват други дейности, свързани с навлизане в ПО на ККХТ (събират билки и гъби). От проследените от нас пациенти, 30 % са пенсионери и 9 % са заети с професии, нямащи пряка връзка с рискови фактори относно разглежданото заболяване. От наблюдаваните от нас заболяли 4 % са медицински персонал, имали контакт по време на терапия или грижа за болни с ККХТ. Децата заемат 4 % от случаите на ККХТ, а за 15 % от разгледаните случаи липсват данни по отношение упражняваната професия или наличен рисков фактор. Анализът на данните, касаещи професионалната структура на заболялите или наличие на рискова дейност сочи, че при проучените от нас болни се открояват две водещи групи. Като най-рискова се очертава групата на селскостопанските работници, занимаващи се със земеделие и животновъдство. Втората рискова група е тази на пенсионерите, при които рискът вероятно (при част от заболялите няма данни, свързани с лична ангажираност с животновъдство) е свързан с отглеждането на животни в личните стопанства.(фиг.35)

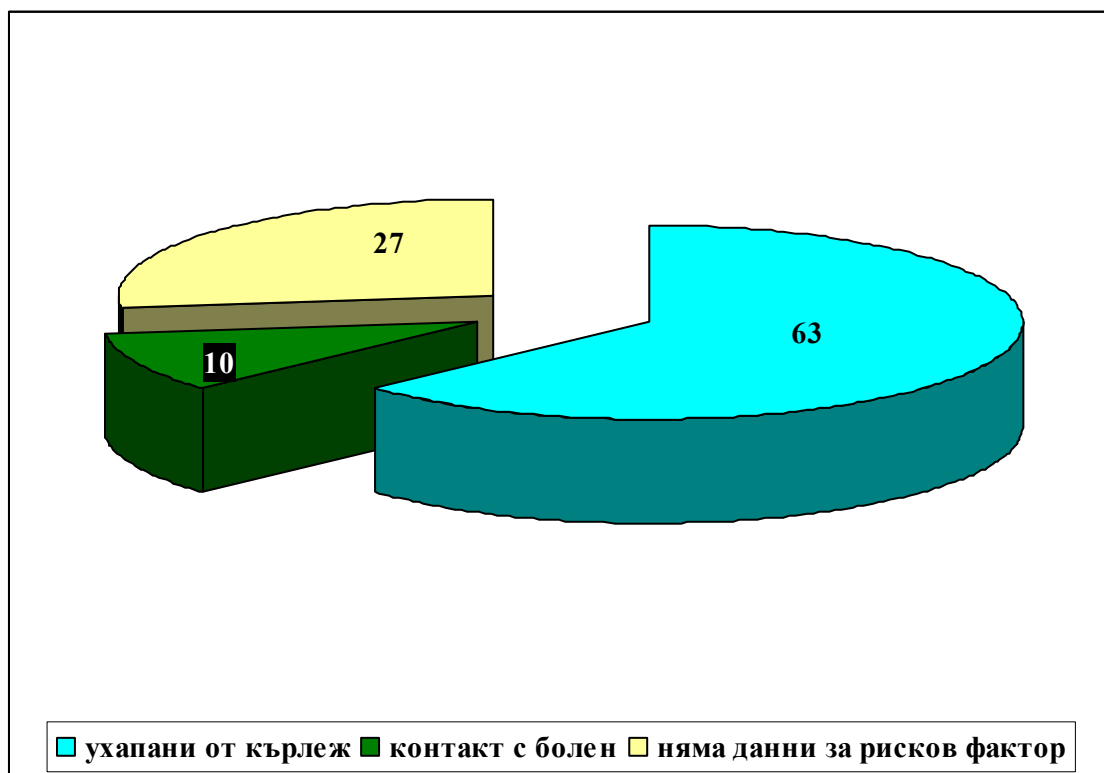
Фиг.35 Професионална структура на заболялите от ККХТ



Обработката на събраната информация показва, че при 63% от заболяните разполагаме с категорични данни за наличие на водещите за ККХТ рискови фактори - ухапване от кърлежи, сваляне и размачкване на кърлежи. По отношение на другия рисков фактор - контакт с болните, който условно можем да разделим на битов (в семейството) и контакт на медицински лица при обслужване на заболяните нашите данни сочат 10 % относителен дял.

При 27 % от заболяните от ККХТ няма данни за фактора спомогнал за реализация на механизма на предаване.(фиг.36)

Фиг.36 Рискови фактори на заболяните от ККХТ

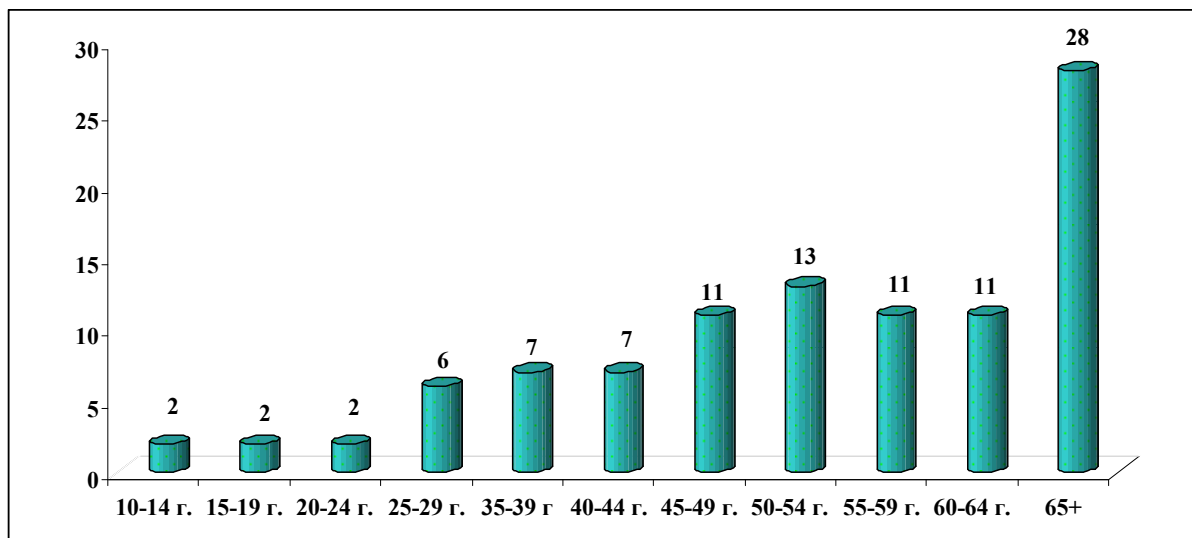


Средната възраст на наблюдаваните от нас пациенти е 54 години.

Разпределението по възрастови групи е както следва: 10-14г. - 2 %; 15- 19г. -2 %; 20-24г. - 2 %; 25- 29г. - 6 %; 35-39г.- 7 %; 40- 44г. - 7 %; 45- 49г. -11 %; 50-54г. -13 %; 55- 59г. - 11 %; 60- 64г. - 11 %; над 65г. - 28 %. Анализът на данните относно възрастовото разпределение показват, че от ККХТ са засегнати възрастовите групи над 10 годишна възраст. Най-засегнати са тези над 65 годишна възраст, следвани от възрастовите групи между 45г. и 64г. По-високият процент при тези възрасти се обяснява със

заетостта на хората в зряла възраст в селското стопанство, навлизане в природните огнища на ККХТ и възможност за осъществяване на трансмисивния механизъм на предаване на болестта.(фиг.37)

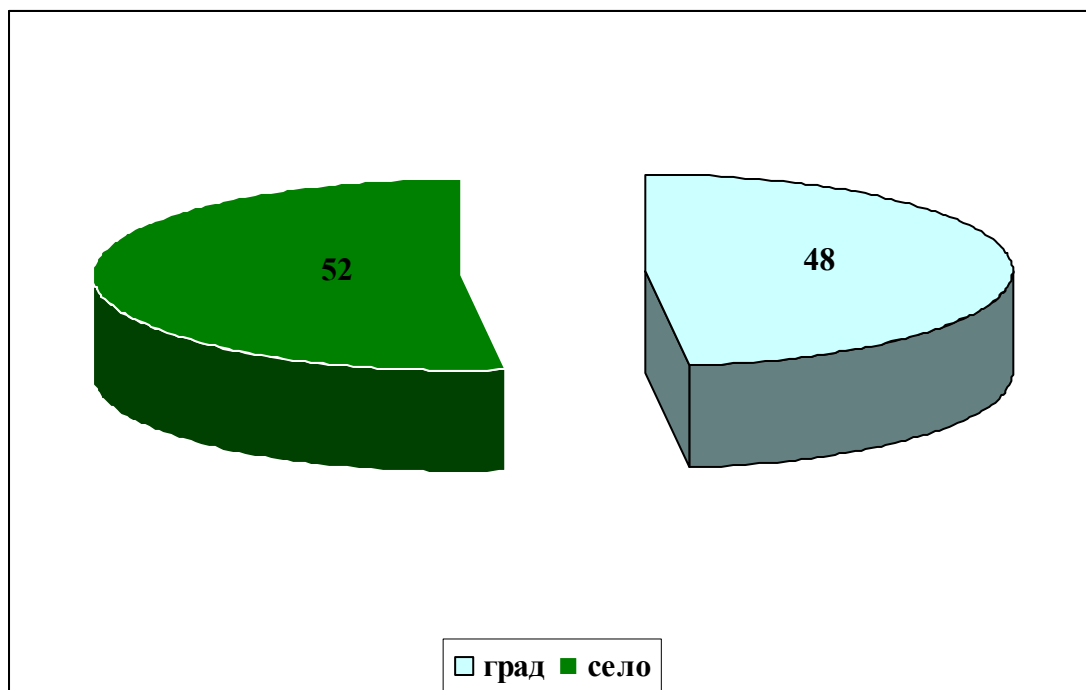
Фиг.37 Възрастова структура на заболялите в % от ККХТ



2.2 Разпределение по местоживеене

Проучените от нас случаи на ККХТ по този показател показват следното разпределение: заболялите в градовете са 48 %, а заболялите в селата са 52 %.(фиг.38)

Фиг.38 Структура по местоживеене на заболялите в % от ККХТ

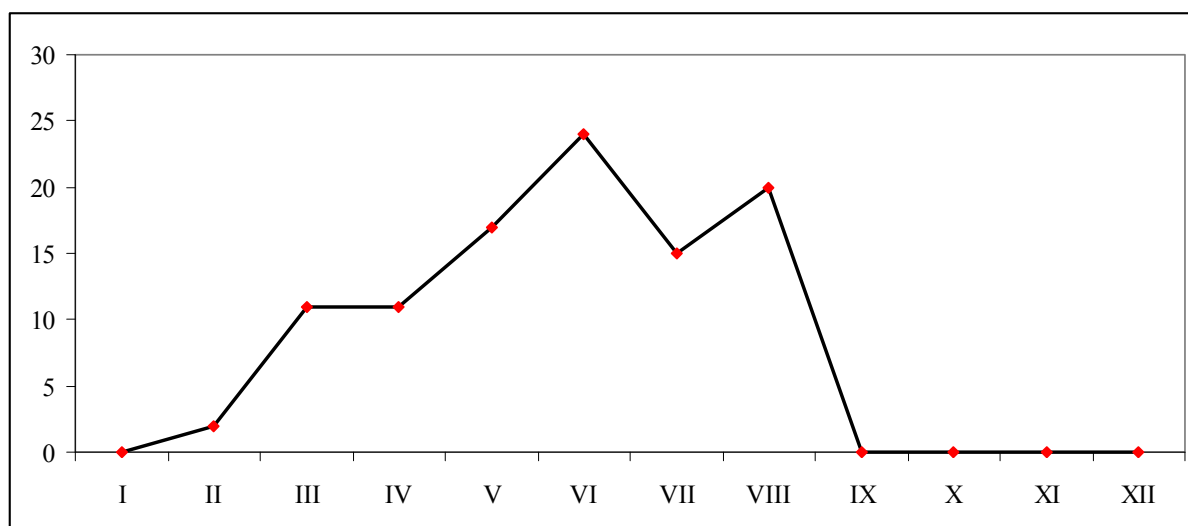


Относително еднаквият брой заболяли в градовете и селата показва, че заболяемостта по този показател не зависи толкова от местоживеенето (град-село) на пациентите, а е свързана преди всичко с бита и навлизането в границите на природните огнища. Най-висок дял заболяли за периода сме наблюдавали в област Благоевград и по-специално от района на гр. Гоце Делчев - 31 %, следвани от област Хасково - 17 % , област Шумен - 9 %, област Варна - 9 %, област Кърджали - 7 %, област Пловдив - 7 %, областите Сливен, Ст. Загора, Ямбол, Пазарджик и Смолян по 4 %.

2.3 Разпределение по месеци (сезонност)

Заболяването има ясно изразена сезонност. Наблюдава се завишаване на заболяемостта през пролетта и лятото с пик от май до юни. Това се свързва с увеличаване числеността на кърлежите, резервоари и вектори на предаване на инфекцията, както и с активизиране на населението във връзка с извършване на сезонна селскостопанска дейност. Разпределението на заболяванията от ККХТ при наблюдаваните от нас болни по месеци е както следва: най-висок относителен дял от проучените от нас болни са регистрирани през юни - 24 %, август - 20 %, май - 17 %, юли - 15 %. През месеците март и април са регистрирани по 11 %. Месец февруари са регистрирани 2 %. Нашето проучване потвърждава данните относно завишаване заболяемостта от ККХТ през пролетните и летните месеци с пик на заболяването през месец юни според получените от нас резултати.

Фиг.39 Разпределение по месеци (сезонност) на заболялите от ККХТ



3. Клинични прояви при проучените от нас болни от ККХТ

По данни на СЗО и Центъра за контрол на заразните заболявания в Атланта инкубационният период обикновено е от 1 до 3 дни, максимум до 9 дни след ухапване от кърлеж. Инкубационният период след контакт с инфектирани животни или контакт с кръв, телесни течности или тъкани на болен човек е от 5 до 6 дни с документиран максимум 13 дни. (102;124) При наблюдаваните от нас болни инкубационният период се движи от 1 до 15 дни. При 30 % от нашите болни инкубационният период е от 1 до 5 дни. Инкубационен период от 5 до 15 дни наблюдавахме при 20 % от нашите болни. При 30 % от болните от нашето проучване не може да се определи точния ден на експозицията поради множественост и ежедневност на рисковите фактори (включително ухапване от кърлеж) и не можем да определим точен инкубационен период. При останалите 20 % пациентите не дават данни за ухапване от кърлеж, контакт с животни или контакт с болен от ККХТ.

При четирима от разгледаните от нас пациенти, които са имали контакт с болни от ККХТ, инкубационният период е в границите от 3 до 10 дни от датата на последния контакт (първият - 3 дни; вторият - 7 дни; третият - 9 дни и четвъртият - 10 дни).

Методологията по проблема, както и обобщените резултати от нашето проучване показват, че болестта протича в три стадия. В прехеморагичния стадий началото е остро с втрисане, висока температура 39°C и над 39°C , болки по ставите и мускулите, особено в кръста и гръдния кош, болки в корема, гадене и повръщане, понякога с едно - две диарийни изхождания. Хеморагичният стадий започва към 4 - 6 ден, но при тежко протичане хеморагиите се проявяват още на 1 - 3 ден. Хеморагиите са множествени.

Най-често срещаните ранни симптоми при проучените от нас пациенти са: уморяемост при 57% от случаите, температура (от 38°C до

40⁰С) при 61 % от случаите, миалгия - като отделен симптом или в съчетание със ставни болки - при 26 % от случаите. Главоболие съобщават 13 % от заболелите.

При наблюдаваните от нас болни от ККХТ хеморагичният стадий започва от 1 до 8 дни (средно 4 дни) след първоначалните симптоми на заболяването. При 57 % от наблюдаваните от нас заболели хеморагичният стадий се проявява с кървене от вътрешните органи - хематемеза, мелена, кръвохрак, хематурия, кървене от венците, хематоми по кожата на инжекционните места. При 23 % хеморагиите се проявяват с епистаксис, без кръвоизливи от вътрешните органи, а при 10 % се проявяват само с петехии по кожата и кръвоизливи по лигавицата на устата. При останалите 10 % от случаите 1 - 2 дни след първоначалния токсикоинфекциозен синдром - втрисане, висока температура 39⁰С - 40⁰С и многократни повръщания се появява дребен макулопапулозен обрив (на места конfluиращ) по кожата на тялото, глутеусите и крайниците.

В нашето проучване разглеждаме 2 взрива от ККХТ.

В първият взрив се касае за вътреболнична инфекция в инфекциозна клиника гр. Варна. Първата заболяла е М. М. на 45г., от с. Тръстиково, община Аврен, Варненска област по професия „бургуджий”. Преди да заболее е събирала полски билки в района на гр. Бяла. Постъпва за лечение в инфекциозна клиника гр. Варна на 23.07.2001г. с диагноза гастроентероколитис акута. Прави екзитус леталис на 28.07.2001г. с окончателна диагноза сепсис, обс. лептоспироза, токсинфекциозен шок, хепаторенален синдром, хеморагичен синдром, остра дихателна и сърдечно-съдова недостатъчност. На 06.08.2001г. в инфекциозна клиника гр. Варна в много тежко общо състояние постъпва Г. П. на 42г., близка на починалата, също от с. Тръстиково, Варненска област, придружител на починалата М. М. в болницата. Заболяването започва на 04.08.2001г. с кървене от венците и метрорагия, по повод на което е извършено абразиио на 05.08.2001г. На 09.08.2000г., на 13-я ден от датата на последния контакт

с починалата М.М (28.07.2001г.) Г.П. прави екзитус леталис. Втората контактна е М.Д. на 27г. от гр. Варна, медицинска сестра в инфекциозната клиника, обслужвала заболялата М.М. по време на лечението ѝ в клиниката. Постъпва за лечение на 06.08.2001г. с диагноза ОВИ, менингизъм, менорагия с изразена тромбоцитопения, левкопения и подчертан адинамичен синдром. И двете контактни заболяват в рамките на инкубационния период.

Вторият взрив от ККХТ е от смесен тип (включва семейно-битов контакт и обслужване от медицински персонал). Първият заболял е мъж - Б.Х. на 49г. от гр. Гоце Делчев, по професия бояджия. Заболява на 20.03.2008г. с висока температура, диария, мускулни и ставни болки по крайниците, отпадналост, кашлица. На 25.03.2008г. започва кървене от носа и постъпва в УНГ отделение за тампонада и след консултация с инфекционист е преведен в инфекциозно отделение същия ден вечерта. Няма данни за ухапване от кърлеж. Отглежда гълъби. Няколко дни преди заболяването са клали болно теле. При постъпването в инфекциозно отделение е в увредено общо състояние, сомнолентен, кожа и лигавици - бледи, без кръвоизливи по тях. От страна на белия дроб обективната находка е следната: изострено везикуларно дишане със сухи свиркащи хрипове двустранно. Установена е тахикардична сърдечна дейност с честота 100 удара в минута с ясни тонове. Черният дроб и слезката са на 2 см под ребрената дъга, плътни, неболезнени. От кръвната картина има данни за левкопения - $2,6 \times 10^9$, тромбоцитопения - 33×10^9 , протромбиново време- 68 %, СГОТ- 860, СГПТ- 2370. В последващите 6 дни, състоянието на болния прогресивно се влошава. Епистаксисът не може да бъде овладян и с картина на дихателна и сърдечно-съдова недостатъчност прави екзитус леталис на 26.03.2008г., на седмия ден от началото на заболяването. Серологично не е потвърдено съмнението за ККХТ. Контактните са профилактирани с КХТ - булин 3 мл на 28.04.2008г. От тримата контактни у дома - съпруга и две деца заболява съпругата му - С.Х. на

38г., работеща в шивашки цех. Заболяването при нея започва на 05.04.2008г. с температура 38⁰С, кашлица, отпадналост. Приета е за лечение в инфекциозно отделение в гр. Гоце Делчев на 10.04.2008г. От лабораторните показатели на кръвта се установяват ниски стойности на левкоцитите - 3×10^9 степен, тромбоцити - 140×10^9 , АСАТ- 232 Е/л, АЛАТ- 95 Е/л. На 11.04.2008г. се появява дребен обрив върху червена основа, неконфлуиращ, несърбящ локализиран по ръцете и гърба. Изписана на 17.04.2008г. в добро общо състояние. Първата серумна проба от 15.05.2008г. е отрицателна. Втората серумна проба за ККХТ - РСК е с титър 1:16. При изследването на кръв е изолиран вирус на ККХТ.

Третата заболяла е С.Л. на 52г., медицинска сестра в УНГ отделение към болницата в гр. Гоце Делчев. Има контакт с кръв при тампонада на носа на починалия Б. Х. на 25.03.2008г. Отрича ухапване от кърлеж, или контакт с животни. Заболява на 28.03.2008г. с главоболие в челната област, парене в очите, втрисане, температура 39⁰С, болки по мускулите на крайниците, гадене, едно изхождане с кашава консистенция. На 02.04.2008г. се появява изразен обрив по долните крайници и е приета за лечение в инфекциозно отделение гр. Гоце Делчев в увредено общо състояние, сомнолентна. Липсва кранио-фарингиален синдром. Кожата е бледа с обилен макуло-папулозен обрив по долните крайници, на места конфлуиращ. Същият обрив, но по оскъден има и по ръцете и корема. От лабораторните изследвания на кръвта има данни за левкопения - 3×10^9 , СУЕ - 35mm/h. Останалите показатели са в норма. Първа серумна проба от 15.05.2008г. е отрицателна. При изследването на втора серумна проба се доказват антитела към вируса на ККХТ с титър 1:16. Изписана е на 09.04.2008г. в добро общо състояние.

И при двата разгледани от нас епидемични взрива от ККХТ се касае за грубо нарушение и неспазване на универсалните противоепидемични мерки при работа с пациенти с данни за хеморагични прояви. Пациентите не са изолирани, допуснато е обслужването им от външни лица, без да

използват предпазни средства - маски, ръкавици, очила, което е довело до реализация на механизъм на предаване, заболяемост и леталитет при контактни лица (персонал и придружители) и заплахата за живота и здравето на пациенти и персонал в съответните клиници.

По данни на СЗО леталитетът от ККХТ е около 30 % , като смъртта настъпва през втората седмица от началото на заболяването. Леталитетът в България от ККХТ е около 10 %.

През проучения от нас период са съобщени 5 смъртни случая от ККХТ или леталитет 11 %.

Две от починалите от ККХТ за разглеждания от нас период (1999г. - 2013г.) - М.М. на 45г. и Г.П. на 42г. от с. Тръстиково са описани във връзка с анализираният от нас епидемичен взрив от ККХТ в инфекциозна клиника гр. Варна.

Третият починал е М.Х. на 73г. от с. Давидково, област Смолян. Пациентът е бил хоспитализиран в МБАЛ гр. Пловдив от 29.05.2002г. до 03.06.2002г. с диагноза кървяща дуоденална язва и след фиброгастроскопско изследване е извършена резекция на язвения участък на 31.05.2002г. След оперативната намеса пациентът е настанен в ОАРИЛ и там е открит кърлеж на лявата подбедрица. На 03.06.2002г. се отключва хеморагичен синдром с кървене от пункционните места, хематемеза, мелена и хематурия. След консултация с инфекционист на 03.06.2002г. болният е преведен в инфекциозна клиника на УМБАЛ гр. Пловдив с съмнение за ККХТ. На 06.06.2002г., на 9-я ден от началото на заболяването, болният прави екзитус леталис. Извършено е епидемиологично проучване в двете отделения на МБАЛ - Пловдив, в които е лекуван болният и е закупен специфичен ККХТ имуноглобулин за профилактиране на контактните медицински служители.

Четвъртият е починалият на 26.03.2008г. Б.Х. на 49г. от гр. Гоце Делчев. Случаят е описан във връзка с епидемичния взрив в гр. Гоце Делчев.

Петият случай е мъж, С.А. на 66г. от гр. Сливен, пенсионер, работил като охрана. На 08.06.2009г. е ухапан от кърлеж в областта на лявата подбедрица. На 09.06.2009г. повишава температура до 39⁰С и се чувства отпаднал. На 10.06.2009г. е хоспитализиран в инфекциозно отделение при МБАЛ гр. Сливен в увредено общо състояние, фебрилен, интоксикаран. По кожата на корема се наблюдават единични папули. От страна на белия дроб има аускултаторна находка от крепитиращи хрипове двустранно. Сърдечните тонове са без отклонения. Черен дроб и слезка са неувеличени. От рентгенография на бял дроб на 12.06.2009г. има данни за десностранна плевропневмония. След консултация с инфекционист, който заключава, че няма данни за рикетсиоза се превежда във вътрешно отделение с диагноза плевропневмония дextrа. На 15.06.2009г. повръща еднократно около 200 мл хематинни материи. На 16.06.2009г. след повторна консултация с инфекционист се превежда в инфекциозно отделение в тежко общо състояние, с хеморагичен обрив по долните крайници, хематоми по кожата на тялото и лигавиците, кървене от венците. Гърлото е силно хиперемирано. От страна на белия дроб се установява аускултаторно отслабено везикуларно дишане в дясната белодробна основа. От лабораторните изследвания на кръвта има данни за левкопения - $2,7 \times 10^9$, урея - 85м мол/л, креатинин - 376 мк мол/л, АСАТ - 91 Е/ л, АЛАТ - 47 Е/л. На 9-я ден от началото на заболяването, 17.06.2009г., болният прави екзитус леталис.

Резултатите от нашето проучване по отношение тежестта на клиничната картина при ККХТ показват, че в ПОЗ, формирани в исторически аспект се наблюдават по-често леки и средно тежки клинични форми на протичане, вероятно в резултат на „проепидемичване” на населението в тези ендемични райони, докато по-тежкото протичане и леталитет обикновено се наблюдава в райони със спорадична заболяемост в миналото от ККХТ (района около Благоевград).

Резултатите от анализа на епидемиологичните карти показва, че броят на контактните на проучените от нас заболели е 198. От тях са заболели 2 %. Всички контактни са били наблюдавани и профилаксирани с 3 мл КХТ-булин интрамускулно, съгласно указанията на производителя. В един от случаите датата на последния контакт е 26.03.2008г., а КХТ-булин е приложен на 28.03.2008г. (48 часа по-късно).

При извършеното епидемиологично проучване е установено нарушение на противоепидемичния режим на работа при обслужване на пациенти с кръвоизливи от всякакво естество. На 19.06.2002г. пациентът И.В. на 56г. губи съзнание и пада, при което получава тежка травма. Обработен е в спешно отделение гр.Пещера, където контактните 5 лица медицински персонал, неимунизирани за ККХТ са работили без лични предпазни средства, включително ръкавици. Няколко часа по-късно, пациентът е преведен в ХО гр. Пещера, където контактни са 9 лица, неимунизирани за ККХТ, работили също без ръкавици. Прилагането на стандартните мерки в болничната практика се извършва при всички пациенти, за защита на всички лица, особено при работа с кръв и/или телесни течности. Те включват: дезинфекция на ръцете (преди и след инвазивни интервенции, преди и след директен контакт при обгрижване, след директен контакт със заразен материал, след сваляне на ръкавици), целево носене на ръкавици при предполагаем директен контакт с кръв/телесна течност, целево носене на защитни средства за устата, носа, очите и полимерна върхна престилка, когато се предполага възможност за замърсяване с кръв/телесна течност, незабавна дезинфекция или миене, или изплакване (кожа/лигавица) след контаминация с кръв/телесна течност, прилагане на безопасни техники при събиране на нараняващи предмети, целева дезинфекция на повърхности, напр. след замърсяване с биоорганичен материал. Прилагането на стандартни мерки при всеки пациент е свързано с добрата лекарска практика и намалява риска от реализиране на механизма на предаване на инфекцията при неразпознато

заболяване или нови причинители на инфекции, предавани при директен контакт с кръв/телесни течности. Като допълнителна мярка е уместно имунизирването на персонала, работещ в ПОЗ с ваксина срещу ККХТ.

4. Лабораторни изследвания, серологични изследвания

Патогенезата на ККХТ остава недостатъчно изяснена поради липса на подходящ модел при животните, за да бъде изучена. Високата вирулентност на вируса на ККХТ изисква при неговото изучаване да бъдат спазвани строги протиепидемични мерки, за предотвратяване заразяването на медицински персонал, свързан с терапията, грижата за болния и диагностиката. От емпиричните проучвания и експериментите *in vitro* е известно, че вирусът на ККХТ уврежда имунния отговор на гостоприемника, чрез въздействие върху клетките, които инициират антивирусния отговор, а също така причиняват дисфункция на ендотела на съдовете. По данни на чужди автори тромбоцитопенията е лабораторен показател, постоянно присъстващ при пациенти с ККХТ. Причината за тромбоцитопенията е неясна, като се смята, че се дължи на реактивиране на хемофагоцитозата, недостатъчна продукция на тромбоцити в костния мозък и секвестрация на тромбоцитите в инфектираните органи. Напоследък учените наблюдават строга зависимост между броя и функцията на тромбоцитите и нивото на тиол в серума. Тиолите са органични сулфурни деривати, характеризиращи се с наличие на сулфхидрилна група, като активна част. Ензима протеин дисулфид изомераза, който се намира в тромбоцитите, не може да функционира правилно, ако има дефицит на тиол и се асоциира с намаляване броя на тромбоцитите и тяхната функция. По този начин тиола играе важна роля в коагулацията. Дефицит на тиол се наблюдава при някои вирусни и бактериални заболявания. При някои инфекциозни заболявания се съобщава за увеличаване нивото на оксидантите, като в резултат на това тиола се окислява и тоталното ниво на оксидантите се увеличава, докато нивото на тиол и антиоксидантите намалява. Причините за намаляването

на тоталното серумно ниво на тиол при пациенти с ККХТ са все още недостатъчно проучени и учените търсят връзката между нивото на тиол, тоталното ниво на оксидантите и броя на тромбоцитите при пациенти с ККХТ.(81;98;127;164;180)

При 76 % от изследваните лица при нашето проучване е налична тромбоцитопения в диапазон от 28 до 130×10^9 , а останалите 24 % са с нормален брой тромбоцити. Анализът на данните показва, че при 54 % от всички пациенти, които са обхванати от проучването няма данни за броя на тромбоцитите. При 74 % от изследваните лица има налична левкопения със стойности от 1.0×10^9 до нормални стойности, а при останалите 26 % броят на левкоцитите е нормален. Анализът на данните показва, че при 50 % от всички пациенти, които са обхванати от проучването няма данни за броя на левкоцитите. При 28 % от всички пациенти, които са обхванати в проучването има данни за стойностите на чернодробните ензими. При 85 % от изследваните стойностите са завишени. За ензима АСАТ от 45 до 860 Е/л и за АЛАТ от 42 до 2370 Е/л. За 15 % от проучените от нас болни имаме данни за стойностите на урея и креатинин. Стойностите на уреята са завишени от 8,4 ммол/л до 85ммол/л, а стойностите на креатинина са от 199 до 376 мк мол/л. При 30 % от обхванатите от нас случаи са проследени промените при СУЕ - в границите от 25 до 90 мм/ч.

Серологични изследвания за доказване на антитела срещу вируса на ККХТ са извършени при 30 % от заболялите. При 17 % от тях са доказани IgM антитела срещу вируса на ККХТ, като при един от пациентите е изолиран вируса на ККХТ. При другите 13 % е извършено серологично изследване с отрицателен резултат. При останалите 70 % от пациентите диагнозата е поставена въз основа на клиничното протичане, епидемиологичните данни за ухапване от кърлеж, контакт с болни хора с клинична картина на ККХТ или контакт с болни животни и подобряване на състоянието след включване в терапията на КХТ-булин.

5. Етиотропно лечение на ККХТ

Специфична одобрена антивирусна терапия на ККХТ все още няма. Основната цел на лечението е поддържане на водния и електролитния баланс и кръвното налягане и заместителна терапия с кръв и кръвни продукти при масивни кръвоизливи. Поради опасност от развитие на вторични бактериални инфекции се прилагат и широкоспектърни антибиотици.

Рибавирин има широк спектър на активност ин витро срещу РНК вируси. Вирусът на ККХТ, като РНК вирус е чувствителен на рибавирин ин витро. При няколко неконтролирани проучвания на чужди автори на спорадични случаи или взривове от ККХТ, хеморагична треска Ласса, хеморагична треска с бъбречен синдром причинена от Ханта вирус рибавирин е имал много добър ефект, когато е прилаган или парентерално или перорално. Концентрацията на неговия основен метаболит - 1,2,4-триазол-3-карбоксамид е по-висока в урината след перорално приложение, отколкото при интравенозно приложение, което означава, че лекарството се разгражда в гастроинтестиналния тракт и черния дроб. Установено е, че рибавирин инхибира репликацията на вируса на ККХТ. Прилагането на рибавирин е противопоказано при бременни. Няма контролирани проучвания оценяващи оралния прием на рибавирин в сравнение с интравенозното приложение при лечение на пациенти с ККХТ, но малкото изследвания дават предпочитания на пероралното лечение. Докато контролираните проучвания станат възможни, досегашните доказателства подкрепят лечението с рибавирин. Най-големият проблем при лечението с рибавирин са неговите странични ефекти, като например прояви на анемия. Досега не са установени сигнификантни вредни ефекти, които да ограничат препоръчителната доза рибавирин за лечението на хеморагичните трески, така че рибавирин остава средство на избор при лечение на случаи на ККХТ.(96;100;101;147;200)

В България лечението се провежда с биопродукта КХТ-булин. Този препарат, произведен от Бул Био-НЦЗПБ ЕООД, е човешки имуноглобулин против ККХТ и представлява разтвор на имунологично активната белтъчна фракция, изолирана от кръвната плазма на хора, преболели от ККХТ или имунизирани срещу това заболяване. Съдържа над 10 % човешки белтъци, от които най-малко 96% са IgG. Съдържа не повече от 2,2 % IgA. Той е с 6 до 10 пъти по-висока концентрация на специфичните антитела срещу вируса на ККХТ в сравнение с изходната плазма. КХТ-булин съдържа и следните помощни вещества: тиомерсал - 0-0.1 мг като консервант и 0,9 г/л NaCl като стабилизатор. Няма данни, че помощните вещества, включени в състава на КХТ-булин могат да повлияят на безопасността и ефективността на препарата. За да се намали рискът от предаване на инфекциозни агенти, дарителите на кръв и плазма се подбират съгласно строги критерии. Дарените кръв и плазма се изследват за наличие на HBsAg, анти HCV антитела, анти HIV 1,2 антитела и сифилис. В производствения процес са включени процедури, водещи до елиминиране/инактивиране на случайно попаднали вирусни агенти.

На всички контактни на съмнително или доказано болни от ККХТ се извършва профилактика с 3 мл КХТ-булин, приложен строго интрамускулно. При съмнително болни от ККХТ в ендемичните райони, всяко неизяснено заболяване по време на ендемичния сезон, което започва с висока температура с или без кръвоизливи се прилага КХТ-булин в доза 6 мл интрамускулно. За лечение на болни от ККХТ, независимо от това кога е започнало заболяването се прилага КХТ-булин. В зависимост от тежестта на заболяването, през първия ден се прилагат от 6 до 9 мл интрамускулно, а през следващите 3-4 дни дозата се повтаря ежедневно до получаване на терапевтичен ефект. Най-добър ефект се получава при ранното приложение на КХТ-булин, преди появата на дифузни кръвоизливи и интоксикация на нервната система. Като специфично лечебно средство той

се използва и при късните и най-тежки стадии на заболяването. Прилагат се и широкоспектърни антибиотици, в зависимост от тежестта на заболяването с цел предотвратяване вторични бактериални инфекции (в нашето проучване са прилагани: цефазолин, пеницилин, гентамицин, доксициклин, ципринол), симптоматично лечение с вливания на водно-солеви разтвори, съдоукрепващи препарати (в нашето проучване - рутаскорбин и вит. С) и кортикостероиди (в нашето проучване - урбазон и медаксон) в обичайни дози.

Лечението на всички проучени от нас болни с КХТ-булин е проведено съобразно указанията на производителя на препарата.

III. ВИРУСНИ ХЕМОРАГИЧНИ ТРЕСКИ В ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ (2008-2012г.)

В последните години се забелязва тенденция към повишаване заболяемостта от вирусни хеморагични трески и други трески в международен мащаб и в частност в страните от Европейския съюз, което е свързано на първо място с ръста на международния туризъм. Голяма част от тези случаи, са екзотични за Европа и са асоциирани с пътувания в страните от африканския и азиатския регион. При възникване на заболяване в район с подходящи фактори на средата и наличие на вектор на предаване на инфекция се формират местни огнища на съответната вирусна треска.

Общопрактикуващите лекари, звената за първична медицинска помощ често имат абстрактна представа за тези заболявания, което създава условия за тяхното разпространение. На база анализът на данните от бюлетини на ECDC и собствени данни и проучвания намираме за целесъобразно извеждането на основни ключови моменти по отношение на етиологията, епидемиологията, клиниката, диагностиката и терапията на тази група инфекции за систематизиране на познанията и отдиференциране на основните прилики и разлики между тях.

Хеморагичните трески са група остри инфекциозни заболявания с природна огнищност и често тежко протичане. Въпреки различната етиология съществуват признаци, по които те могат да бъдат обединени в една група:

- Природна огнищност;
- Вазотропност на вируса;
- Наличие на хеморагичен синдром (екзантема, енантема, хеморагия);
- Протичат остро с треска и тежка интоксикация;
- Общи симптоми: хипотония, брадикардия, глухи сърдечни тонове, нарушения в проводимостта;
- При повечето има поражения на бъбреците, но най-изразени клинично те са при ХТБС;
- От хемограмата има тромбоцитопения, левкопения (с изключение на ХТБС)

На табл.9 сме разгледали основните клинико-епидемиологични аспекти на вирусните хеморагични трески. От таблицата е видно, че причинителите на разгледаните трески принадлежат към следните семейства: Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Filoviridae и Arenaviridae. Кримската-Конго хеморагична треска и Хеморагичната треска с бъбречен синдром са ендемични за Европа (в т.ч. България), докато останалите са ендемични за други райони на света (основно Африка, Азия), но с наличие на местни и внесени случаи в страните от Европейския съюз

Таблица 9 Клинико-епидемиологични характеристики на вирусните хеморагични трески

	Кримска-Конго хеморагична треска	Хеморагична треска с бъбречен синдром	Чикунгуня треска	Денга и Денга ХТ
Етиологичен причинител	Вирус на ККХТ сем. Bunyaviridae	Seoul, Puumala, Dobrava-Belgrade, Hantaan сем. Bunyaviridae	Вирус Чикунгуня, сем. Togaviridae	Вирус Денга (1,2,3,4 тип) сем. Flaviviridae
Географско разположение (ендемични райони)	Европа (Русия, България, Гърция, Унгария, Сърбия, Украйна и др.), Азия (Иран, Индия, Таджикистан, Узбекистан,	Русия, България, Чехия, Словакия, Унгария, Скандинавските страни, Япония, Корейски полуостров, Северен Китай	Южна и Югоизточна Азия, Централна Африка	Южна и Югоизточна Азия, тропичните и субтропичните области на Африка, Австралия, Ю. Америка, С. Америка, Океания

	Пакистан и др.), Африка (Заир, Нигерия, Уганда, Кения, Сенегал)			
Източник на инфекция	зайци, африкански таралежи, крави, кози и др.; човек	дребни мишевидни екзантропни гризачи	маймуни, човек	гризачи, маймуни, ленивци, човек
Механизъм на предаване	кърлежи (инокулация, контаминация); кръвно-капков; покривен (през входна врата по кожа и лигавици)	контаминирани с екскрети фактори на предаване на инфекцията – въздушно-прахов, контактно-битов, алиментарен път на предаване	Комари (инокулация) от род Aedes	Комари (инокулация) от род Aedes
Инкубационен период	1- 9 (до 15 дни)	7-35 дни (до 56 дни)	3 - 7 дни	4 -10 дни (до 14 дни)
Клинична картина	Остро начало, три периода: начален t° – 38-40° С, главоболие, слабост, сънливост, болки в ставите и мускулите, хиперемия на шия, лице, гърди, инециране на конюнктивата, артериална хипотензия, брадикардия; хеморагичен (6 – 9 дни) – хеморагичен обрив, хематоми, хеморагии, хипотензия, често изостенурия; Период на разгар на болестта около 4-8 дни: реконвалесцентен (продължителен 1-2 месеца) леталитет 5 -40 % (до 70 % ВБИ)	Остро начало, t° – 39-40° С, жажда, хиперемия на лицето, шията и гърдите, инекция на склерите, петехии, кръвоизливи в склерите, болка в областта на бъбреците. На 6-9-ти ден – задълбочаване на симптомите до възможен шок – синусова брадикардия, безсъние, олигурия или анурия на 9 -13-ти ден дневната диуреза достига 3- 8 л., продължителна изохипостенурия, леталитет 1 -10 % (до 36 %)	Остро начало, биофазна температура, силна адинамия, болки в ставите и мускулите (особено в кръста), хеморагичен обрив(макуло-папулозен(тежки случаи – кухинни кръвоизливи леталитет около 1 % (до 4 - 5 %)	Остро начало, главоболие, болки в корема; (ДХТ), хеморагичен синдром:положителен симптом на Кончаловски, хеморагии от нос, бели дробове, обрив често на 3 – 5 ден – шок; По-често протича без хеморагичен синдром и тромбоцитопения, леталитет около 1 % (до 4 - 5 %)
Ваксина	Да (България)	Да (Китай)	Да (САЩ разраб.)	Да (Sanofi-Pasteur –разр.)

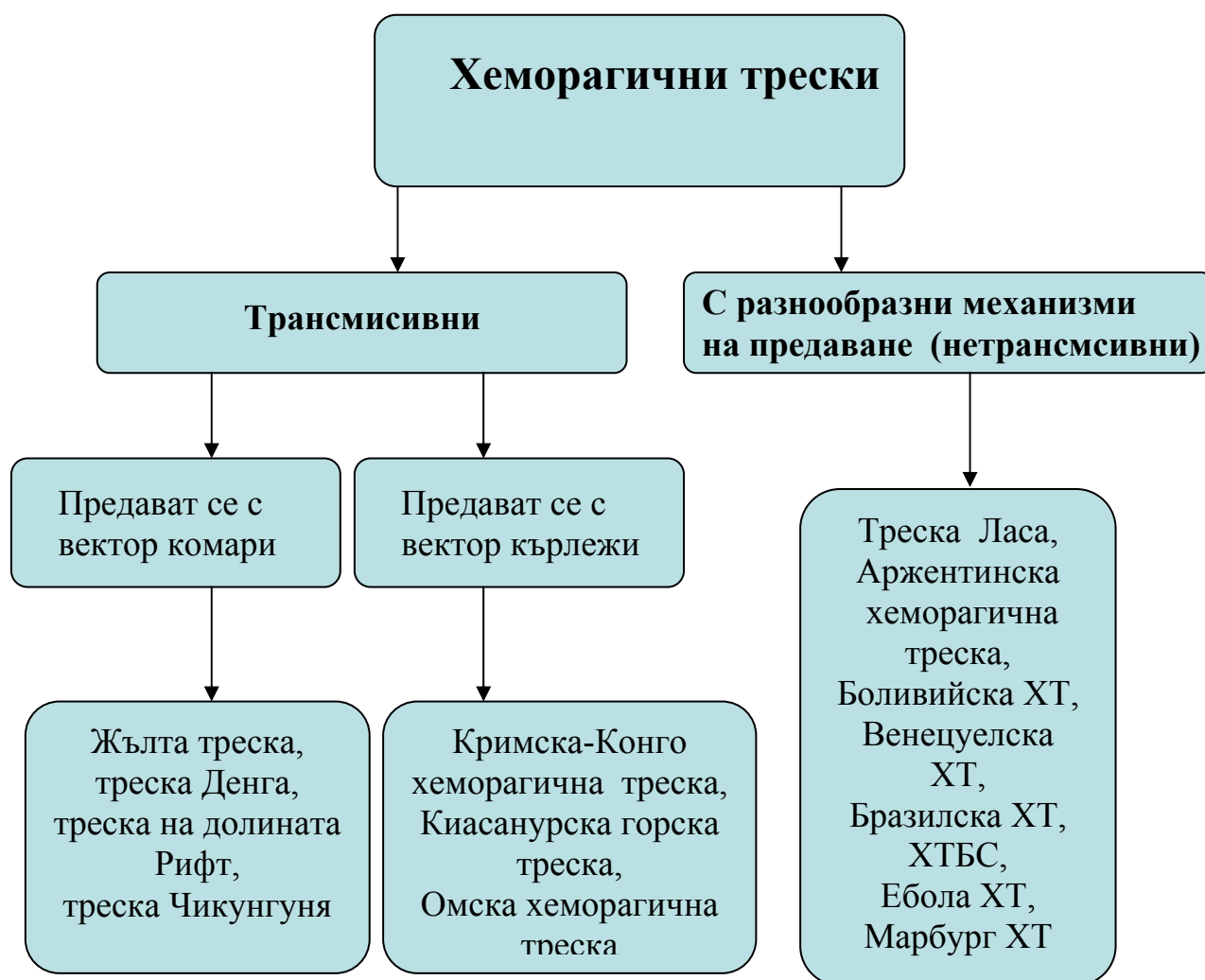
	Хеморагична треска Ласа	Хеморагична треска Марбург	Хеморагична треска Ебола
Етиологичен причинител	РНК-вирус (4 подтипа) сем. Arenaviridae, термостабилен	РНК-вирус (4 серотипа) , сем. Filoviridae, термостабилен	РНК-вирус, сем. Filoviridae, термостабилен
Географско разположение (ендемични райони)	Африка (Сиера Леоне, Нигерия, Сенегал, Мали, Гвинея, ДР Конго, Буркина Фасо, ЦАР)	Африка (Уганда, Кения, ДР Конго, Ангола , Зимбабве, ЮАР)	Централна , Източна и Южна Африка (Судан, Заир, Кения, Габон, ЧАД, Камерун, Екваториална Гвинея, Кот `д Ивоар, ДР Конго, Уганда, Мадагаскар, ЮАР, Либерия, Сиера леоне, Нигерия, Мали)
Източник на инфекция	Гризачи (Mastomis natalensis – основен резервоар); Човек (всички отделения на човека са заразни)	Африкански зелени маймуни (Ceropithecus aethiops) Човек (вирусът се съдържа в назофарингеален секрет, урина, кръв)	Гризачи Човек (всички отделения на човека са заразни ~ 3 седмици)
Механизъм на предаване	Множествен механизъм на предаване (алиментарен, въздушно-капков, контакт с кръв (покривен – през микротравми, кръвно-капков), парентерален)	Множествен механизъм на предаване (алиментарен, въздушно-капков, контакт с кръв (покривен – през микротравми, кръвно-капков), парентерален) Предполагам полов път на предаване	Множествен механизъм на предаване (алиментарен, въздушно-капков, контакт с кръв (покривен – през микротравми, кръвно-капков), парентерален)
Инкубационен период	3 - 21 дни	3 – 10 дни	1 - 21 дни
Клинична картина	Постепенно начало, повишаване на температурата, суха кашлица, главоболие и болки в мускулите през първата седмица, Остър фарингит, бели петна или язви по фарингеалната лигавица коремни болки, диария петнисто-папулозен обрив, засягане на ЦНС леталитет 1 - 25 % (до 60 %)	Остро начало, t° – 39-40° С, миалгия, фарингит, конюнктивит, макуло-папулозен обрив (в началото по тялото след това по ръцете, шията и лицето) петехии по кожата, екзантем на мекото небце, хематурия Пневмония, хепатит, орхит леталитет 25- 30 % (до 88 %)	Остро начало, t° – 39-40° С, силно главоболие, силни болки в гърдите, миалгия, алтралгия, болки в корема, хеморагична диария, петнисто-папулозен обрив (около 5-6-ия ден) хеморагичен синдром тремор, симптоми на менингеално дразнене леталитет около 40-90 %
Ваксина	Не (Ribavirin)	НЕ	НЕ

Епидемиологичният потенциал на тези вирусни трески се дължи на човека като източник на инфекция (с изключение на ХТБС и треската Западен Нил) и разнообразните механизми на предаване. При част от тези

нозологични единици (треска Ебола, Марбург, Ласа) (респективно по източникът) не са точно установени.

По механизъм на предаване можем да класифицираме вирусните трески на такива с трансмисивен и нетрансмисивен механизъм като разнообразието на механизмите на предаване при вторите заостря вниманието във връзка с възможността за предаване в болнични условия хеморагични трески при хоспитализация на неразпознат клинично случай. (Приложение 4)

Фиг. 40 Класификация на хеморагичните трески (ХТ) по механизъм на предаване на инфекцията



Инкубационният период при разглежданите трески е по-често кратък, а клиничната картина често е с остро начало и тежко протичане, а понякога и с висок леталитет (треска Ласа - до 60 % леталитет, треска Ебола - до 80 % леталитет).

С изключение на жълтата треска, която не присъства в таблицата поради това, че няма регистрирани случаи в Европа, срещу останалите няма надеждна профилактика под формата на лицензирани в света ваксинални продукти, имуноглобулини или антивирусни средства.

На табл. 10 сме изложили данните от ECDC относно броя заболели от вирусни трески в страните от Европейския съюз за периода 2008-2012г. включително.

България е най-засегнатата страна по отношение на заболели от ККХТ в Европейския съюз (110 случая за периода 2008-2012г.)

Останалите случаи в последните години са регистрирани в Гърция и един внесен от Афганистан във Великобритания. Районите в близост до границите на Европейския съюз, в които има случаи на заболели са Албания, Косово, Сърбия, Турция, Русия, Казахстан, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан и Украйна.

В Европа, ХТБС се причинява от няколко вируса (основно значение имат Ruumala, Dobrava-Belgrade.(Seoul, Hantaan). През 2012г. в страните от Европейския съюз са регистрирани 4 440 случая на ХТБС. Повечето от тях (91,5 %) са регистрирани в четири страни (Германия, Финландия, Австрия и Словения) като само в Германия те са 63,6 % от всички случаи. Четиридесет и два случая са идентифицирани като внесени, а останалите са местни. Средната заболяемост от ХТБС в страните от Европейския съюз за 2012г. е 1,03 ‰ (за сравнение 2011г. - 0,66 ‰, 2010г. - 1,4 ‰, 2009г. - 0,65 ‰ и 2008г. - 1,24 ‰).

Най-засегнатата възрастова група е 45-64г. За 2012г. 63 % от случаите са регистрирани през периода от април до август.

През 2012г. има 51 регистрирани случаи на треската Чикунгуня в страните от Европейския съюз (за сравнение 2011г. - 55, 2010г. - 179, 2009 г. - 149 случая). Най-много случаи - 21 - са регистрирани във Великобритания. Всички случаи са внесени или са с „неизвестен произход” - повечето от Индия (~ 40 % от случаите). Средната заболяемост

от треска Чикунгуна в страните от Европейския съюз за 2012г. е 0,01 ‰, най-засегнатата възрастова група е 25-44 години, няма изразена сезонност.

Таблица 10. Брой заболели от вирусни трески в ЕС (2008-2012 вкл.)

Страна	Треска Чикунгуна	Треска Денга	Ханта вирусна инфекция
Австрия	12	13	316
Белгия	28	356	997
България	-	-	18
Кипър	-	-	-
Чехия	-	-	32
Дания	-	-	-
Естония	-	-	64
Финландия	4	255	9304
Франция	76	881	265
Германия	130	2079	5567
Гърция	-	-	9
Унгария	-	19	40
Ирландия	1	7	1
Италия	26	191	-
Латвия	-	18	22
Литва	-	1	-
Люксембург	-	3	24
Малта	-	1	-
Холандия	-	-	8
Норвегия	-	30	144
Полша	-	22	29
Португалия	-	-	-
Румъния	-	6	24
Словакия	-	3	15
Словения	-	36	266
Испания	17	4	2
Швеция	2	602	1437
Обединено Кралство	179	29	2
Общо ЕС	475	4556	18586

Регистрираният през 2007г. епидемичен взрив в Италия показва възможността за реализация на механизма на предаване посредством *Aedes albopictus* в страните от Европейския съюз при наличие на подходящи климатични условия.

През 2012г. са регистрирани 1 207 случая на Денга (и ДХТ в страните от Европейския съюз) в континенталната част. Между септември 2012г. и март 2013г. Португалия съобщава за епидемичен взрив от автохтонни случаи на Денга на о. Мадейра с 2 168 заболели. (няма смъртни

случаи). Филогенетичните проучвания сочат, че вирусът е родствен и вероятно внесен от Южна Америка (Венецуела, Колумбия и Северна Бразилия). Като вектор на предаване на инфекцията е идентифициран *Aedes aegypti*. Един автохтонен случай на Денга е регистриран през октомври 2013г. в Южна Франция с вектор на предаване *Aedes albopictus*, потенциален вектор на предаване за Южна Европа където климатичните условия през лятото благоприятстват възникването на автохтонни случаи.

От март 2014г. до сега (данни до 2 юли 2015г.) възниква и се развива епидемия от Ебола хеморагична треска в Западна Африка (Гвинея, Либерия, Сиера Леоне) с 27 576 случая от които 11 244 смъртни (леталитет ~ 40,77 %). Случаи на заболяването има и сред граждани на Европейския съюз (включително медицински работници): в Германия (3), Испания (3), Франция (2), Норвегия (1), Италия (1), Холандия (1). Няма допуснати автохтонни случаи на Ебола хеморагична треска в страните от Европейския съюз.

В заключение трябва да изтъкнем, че развитието на международния туризъм до екзотични дестинации разширява ареала на разпространение на вирусните трески, а благоприятните климатични условия през летните месеци създават условия за възникване на местни случаи.

IV. УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА СИСТЕМАТА ОТ ПРОТИВО-ЕПИДЕМИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ МЕРКИ ЗА БОРБА С КРИМСКА-КОНГО ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА

➤ **Епидемиологичния контрол на ККХТ** - това е комплекс от мероприятия, включващи проследяване на епизоотичните проявления на ККХТ в природните огнища, анализ на заболяемостта сред различните контингенти на населението с планирането на профилактичните и противоепидемичните мероприятия и формиране на епидемиологична прогноза.

Задачите на епидемиологичния надзор на ККХТ според нас включват:

✓ Проследяване на заболяемостта от ККХТ, териториалното ѝ разпределение и заболяемостта сред отделните групи от населението (градско, селско, по възрастови и професионални групи).

✓ Мониториране на установените ПОЗ и допълването им с новоразкрити на база териториалното разпределение на заболелите.

✓ Своевременно откриване на болните и адекватното им лечение при стриктно спазване на правилата за биологична безопасност при обслужване на болните.

✓ Контрол върху числеността на населението, изложено на риск от заразяване на териториите на природните огнища на ККХТ, проследяване на динамиката на епидемиологично значимите социални явления (миграция на населението, характер на стопанските дейности, санитарно-хигиенните условия, нивото на медицинското обслужване).

✓ Осъществяване на своевременна лабораторна и клинична диагностика на ККХТ.

✓ Откриване на източника на инфекцията, механизма на предаване и условията способстващи за заразяването.

✓ Организация и провеждане на санитарни мероприятия и акарицидна обработка за прекъсване на най-вероятните пътища за разпространение на причинителя на инфекцията, локализация и ликвидация на епидемичното огнище.

✓ Повишаване на готовността на лечебно-профилактичните заведения при случай на поява на заболяване.

✓ Разширяване и усъвършенстване на информационно-разяснителната работа сред населението.

✓ Проследяване на динамиката в популацията на кърлежите-резервоари и източници на инфекцията.

✓ Определяне на най-опасните в епидемиологично отношение участъци на природните огнища, краткосрочно и дългосрочно прогнозиране на епизоотичната и епидемиологичната обстановка.

✓ В природните огнища организиране и провеждане на специфична имунопрофилактика на рисковите контингенти.

✓ Провеждане на научни изследвания за усъвършенстване на епизоотичния и епидемиологичния надзор, лабораторната диагностика, лечение, профилактиката и методите на провеждане на антиакарицидните мероприятия.

Имайки предвид тежкото протичане и високия леталитет на ККХТ медицинските специалисти работещи в ПОЗ трябва да бъдат добре запознати с клиничните прояви на заболяването и да снемат насочена епидемиологична анамнеза при всички пациенти suspectни за това заболяване.

Приложение 4 Алгоритъм за диагностициране на синдром на остра хеморагична треска.

Поради високата медицинска и социална значимост на заболяването е целесъобразно създаването на инструкции за наблюдение на контактните на ККХТ лица. Определят се лицата, които ще се наблюдават като контактни, времето през което ще се наблюдават (максимум 14 дни) и симптомите, които се следят-температура, главоболие, мускулни болки и необходимостта от провеждане на кръвен тест. На табл. 11 сме представили инструкции за поведение на лекаря при наблюдение на контактни на ККХТ с оглед ранната диагноза на заболяването и предотвратяване на тежко протичащи случаи и смъртен изход.

Табл. 11. Инструкции за наблюдение и лабораторни изследвания на контактни на ККХТ

<p>Определение за контакт</p>	<p>а) Лице, имало контакт със същото животно като пациента;</p> <p>б) Членовете на семейството на пациента, които са имали контакт с него;</p> <p>в) Медицинските пациенти, които са обслужвали пациента;</p> <p>г) Здравни работници след убождане с игла или директен контакт с кръв или серум на пациента.</p>
<p>Наблюдение на контактните</p>	<p>а) Всички контактни, с изключение на тези от т. „г” по-горе трябва да бъдат наблюдавани за 14 дни (максимум от деня на последния контакт с пациента или друг източник на инфекция, с ежедневно двукратно термометриране. Да се направи кръвен тест и КХТ-булин само ако започнат прояви на заболяване – температура 38°C и по-висока, силно главоболие и мускулни болки.</p> <p>б) Контактните, които са имали експозиция с кръв, секрети от болен или убождане с игла да се направи кръвен тест веднага след инцидента и да се постави КХТ-булин.</p>
<p>Кръвни тестове за ККХТ</p>	<p>а) Няма смисъл да се прави кръвен тест за доказване на ККХТ през първите 14 дни след контакта, освен ако лицето не се разболее:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ повишение на t° до и над 38,5 °C; ✓ главоболие и миалгия <p>б) След 14-дневния период на наблюдение може да се обмисли кръвен тест, с цел да се установи прекарал ли е пациента субклинична инфекция или не.</p>

С цел унифициране на информацията, спомагаща за последващ анализ от научните звена и отговорните органи предлагаме за съобщаване случай на ККХТ да бъде въведена специална регистрационна карта. Предложената от нас карта се състои от 4 части. Първата част е паспортна и включва трите имена, възраст, пол и адрес. Отбелязва се датата на

началото на заболяването, дата на съобщаване, хоспитализиран ли е пациента и къде. Втората част включва подробно описание на рисковите фактори като професия, за лекар /медицински специалист се отбелязва в какво отделение/лаборатория работи, контакт с животно - посочва се точно какво, отбелязва се какъв е вида на експозицията - ухапване/контакт с кърлеж и датата на експозицията, дране на кожата на диви животни, клане на диви животни и обработка на месото им и датата на експозицията, консумация на месо от болни животни и дата на експозиция. В тази част подробно се отбелязва експозицията при кръвни манипулации-инжекции, изследване на кръв, кръвопреливане, при хирургични операции-убождания, порязване, продухване на спринцовка, аутопсии. Също така наличие на друг член от семейството със сходни оплаквания. След всяка експозиция се отбелязва съответната дата. В третата част се отразяват лабораторни и други критерии за диагноза: параклинични изследвания, лабораторни критерии за диагноза-изолиране на вирус, доказване на вирусна нуклеинова киселина, позитивна серология, която може да се появи късно в хода на заболяването. Четвъртата част включва подробно описание на симптоми и синдроми появили се в началото и по време на развитие на заболяването. Като краен резултат от всички клинични, параклинични, вирусологични и серологични изследвания случаят се класифицира като вероятен или потвърден. В края на проучването се отбелязва приложена ли е ваксина или имуноглобулин за ККХТ, каква терапия е проведена и какъв е изходът от заболяването.

Уместно е да се посочат точно клиничните и параклинични критерии за определяне на даден случай като вероятен или потвърден.

Като вероятен го определяме при наличие на следните симптоми и синдроми: остро начало с фебрилитет от 10 дни или по-малко; тромбоцитопения по-малко от 50 000 и наличие на два от изброените признака: петехии или червен обрив, епистаксис, хематемеза, хемоптоя, мелена, екхимози, кръвене от венците, други хеморагични симптоми.

Диференциално - диагностично трябва да се отбележи, че няма доказан предразполагащ фактор, свързан с гореспоменатите хеморагични изяви.

За потвърден случай говорим когато имаме потвърдена диагноза ККХТ в кръвна проба, извършена в специализирана за това лаборатория, а именно: потвърдено наличие на IgG или IgM антитела в серум чрез ELISA, откриване на вирусна ДНК в проба чрез PCR или изолиране на вируса на ККХТ.

При всеки съмнителен за ККХТ случай се предприемат предпазни мерки - изолация, незабавно съобщаване на случая, изготвяне на кръвна проба за потвърждение на диагнозата и започване на лечение без да се изчаква потвърдението на диагнозата. При обслужването на пациент - съмнителен или доказан за ККХТ задължително се използват лични предпазни средства-маски, ръкавици, очила, престилки и правилно събиране и изхвърляне на отпадъците.

Особеностите при епидемиологичното проучване при случай на заболяване от ККХТ при хората според нас са следните:

- Съмнителни епидемиологични признаци за заболяване от ККХТ има при: ухапване от кърлеж или контакт с него (сваляне, размачкване, полазване); пребиваване в природно огнище на ККХТ в течение на 14 дни, предшествващи заболяването; време на възникване на заболяването (април-септември); принадлежност към рискова професионална група (овчари, животновъди, доячи, ветеринарни работници, лица работещи в месопреработващи предприятия, полски работници, индивидуални собственици на животни, медицински работници); придружители на болни съмнителни за ККХТ.

- Всеки случай на заболяване от ККХТ подлежи на подробно епидемиологично проучване. То се провежда непосредствено след получаване на бързото известие в съответната РЗИ. Определя се възможния източник на инфекция, механизма на предаване с цел

предприемане на противоепидемични мерки за недопускане появата на нови случаи.

- Проучването започва с изясняване на местоживеенето, местоработата, командировки, почивки в рамките на инкубационния период (до 14 дни). Едновременно със събирането на анамнестичните данни се провеждат зоолого-паразитологични и лабораторно-диагностични изследвания в епидемичното огнище и обкръжаващата го територия. Извършва се анализ на причините за заболяемостта, което служи за по нататъшно усъвършенстване на профилактичните мероприятия. Заключение от проучването трябва да съдържа кратка характеристика на причините за възникване на спорадичен случай или взрив, анализ на проведените противоепидемични мероприятия (своевременност и ефикасност), откриване източника на инфекцията и механизма на предаване и пълно обезпечаване на неспецифичната и специфична профилактика.

В ПОЗ на ККХТ се извършва и епизоотичен мониторинг с цел изучаване сложните биологични и екологични процеси, развиващи се под влияние на природните и социални фактори. Той включва планово епизоотично обследване на ПОЗ, многогодишно наблюдение на стационарите и екстрено обследване по епидемиологични показания при възникване на спорадични случаи или взривове. Плановото проучване се провежда ежегодно на епидемиологично значими участъци и стационари с цел наблюдение върху епизоотичното състояние на територията. Получените резултати определят каква е структурата на паразитарната система на ККХТ на определена територия. Екстреното епизоотично проучване се провежда с цел установяване обстоятелствата за заразяване на болните от ККХТ на определена територия, имащи отношение към епидемичното проявление на инфекцията.

Задачите, които стоят пред епизоотичното проучване са: определяне числеността на кълезите *H. marginatum* и някои други видове кърлежи

при различни селскостопански и диви животни, диви и домашни птици, като основен показател на епизоотичното състояние на дадена територия; събиране и изследване на полеви материал за заразеност с вируса на ККХТ; съставяне на краткосрочна и дългосрочна прогноза за развитие на епизоотичната обстановка; провеждане на акарицидна обработка на животните и природния биотоп и контрол на качеството на проведената обработка.

Противоепидемични мерки в огнището: Поради специфичната особеност на ККХТ като природно-огнищно заболяване (наличие на множествени източници на инфекция в природните биотопи, големи ферми и лични стопанства) за епидемично огнище се счита мястото, където е възникнал и само един случай на заболяване, разположено в пределите на ПОЗ, където източникът на инфекция може да предаде причинителя на здрави хора в дадена конкретна обстановка. Епидемично огнище в населено място, разположено извън границите на ПОЗ, може да се счита местонахождението на болния (домът, в който живее), заразил се по време на пребиваването си в ПОЗ.

Противоепидемичните мерки на територията на огнището, а също в стопанства, предприятия и в населени места, имащи връзка с епидемичното огнище включват: хоспитализация на болния; определяне времето на възникване на заболяването, пребиваването на болния и границите на огнището; издирване на лицата били в контакт с болния; издирване на болни suspectни за ККХТ по съвкупността от клинични и епидемиологични данни; издирване на лица ухапани от кърлежи или имали контакт с кърлежи (полазване, снемане на кърлеж от себе си или от животно, размачкване); изучаване на причините за посещение на хората в природното огнище на ККХТ; издирване на източника на инфекцията (болен човек, кърлеж, животно), механизма на предаване, непосредствената причина за възникване на огнището и условията, способстващи за заразяване на хората; вземане на кръв от болните и

контактните за вирусологично, молекулярно-генетично и серологично изследване; эпизоотично проучване на територията, принадлежаща към огнището; вземане на кръв от домашните животни от ветеринарните специалисти с цел установяване имунното състояние на животните; съставяне на епидемиологична прогноза и анализ на епидемиологичното проучване.

В епидемичното огнище и лечебните заведения, където има болни от ККХТ се провежда текуща и заключителна дезинфекция в присъствие на пациентите. На дезинфекция подлежат всички предмети заразени или съмнителни за заразяване с кръв и отделяния от болния, а също така имали контакт с лигавици. Извършва се и дезакаризация на всички обекти и територии, където болния е осъществил възможен контакт с кърлежи.

Медицинско наблюдение на населението се извършва с цел ранно откриване на болните от ККХТ и предотвратяване разпространението на инфекцията. Особено внимание се отделя на хората, отнасящи се към групите с повишен риск от заразяване(доячи, пастири, животновъди, ветеринарни работници, селскостопански работници, лични стопани на животни и птици). Максимално внимание от страна на медицинските работници към ранно откриване на болни с хеморагични прояви в пролетно-летния период (особено от април до август). Особено внимание заслужават болните, постъпващи с кръвотечения в оториноларингологични, хирургични, гинекологични отделения. Насочена епидемиологична анамнеза за ухапване от кърлеж, контакт с кърлеж, а също така били ли са придружители на болни с ККХТ. Медицинският персонал работи задължително със защитни костюми. Лицата, били в контакт с болни или имали контакт с кърлеж, подлежат на медицинско наблюдение за 14 дни с ежедневно двукратно термометриране. В работата по издирване на съмнително болни от ККХТ, медицинските работници трябва широко да привлекат местното население. За всеки случай на съмнително болен и

контактен, незабавно трябва да се уведомяват органите на държавния санитарен контрол.

В огнище на ККХТ се въвеждат следните ограничителни мерки:

✓ Забранява се използването на деца и порастващи за отглеждане на животни и работа на полето.

✓ Забранява се извеждането на отглежданите животни в районите около паркове и други места за отдих на населението.

✓ Летните детски лагери се отварят след санитарно почистване и дезакаризация.

✓ Временно се ограничава преместването на селскостопански животни към огнището и извън него.

✓ Ограничава се селскостопанската дейност на хората в огнището и в прилежащата му територия до провеждане на санитарно почистване и дезакаризация.

Изисквания за безопасност при хоспитализация на болни от ККХТ: режим на работа като при особено опасни инфекции - болните се изолират в отделни стаи, а при тежко протичане се поставя индивидуален пост; пред стаята на болния трябва да има специален шкаф със защитно облекло и дезинфектанти; не се допускат външни придружители; спазва се строг противоепидемичен режим при работа с инструменти, предмети използвани от болния, отделения и биологични течности от болния; извършва се текуща и заключителна дезинфекция. Медицинският персонал, обслужващ болния подлежи на медицинско наблюдение с ежедневно термометриране. Кръв и биологични материали за изследване се пренасят в специални стерилни пластмасови контейнери с плътно затваряне, надписани. Изолирането на вируса на ККХТ се извършва в специализирани вирусологични лаборатории.

➤ Профилактика на ККХТ

Епизоотичното и епидемиологичното райониране на териториите на природните огнища е основа на планираните профилактични мероприятия

и включва: определяне границите на природните огнища; определяне на пространствената структура на природните огнища; изучаване на биоценотичната структура на природните огнища; описание на природо-климатичните особености на природните огнища; изясняване на количествените и качествени характеристики на интензивността на контакта на населението с резервоарите и източници на ККХТ; диференциация на природните огнища на ККХТ на отделни участъци по степен на опасност от заразяване на хората. Те могат да бъдат разделени на реално опасни-участъци, където е установена циркулация на вируса и в началото на епидемичния сезон индекса за наличието на *H. marginatum* - резервоар и източник на ККХТ - е три и повече екземпляра на глава едър рогат добитък; условно опасни участъци на природното огнище - това е целия ареал на иксодовите кърлежи, на първо място *H. marginatum*; безопасни територии са тези, където не се откриват кърлежи *H. marginatum*.

Диференцирането на природните огнища на ККХТ се съпровожда с използването на различни карти, на които се отбелязва разположението на населените места, животновъдните ферми, местата за отдих на населението.

➤ **Акарицидни мероприятия и индивидуална защита на населението**

Борбата с кърлежите източници на инфекцията има комплексен характер и обхваща целия жизнен цикъл на кърлежа. Тя включва мерки за екологично и химично въздействие на популацията на кърлежите във всички фази на неговото развитие. Мероприятията по унищожаване на кърлежите се провеждат в съответствие с общите изисквания за провеждане на дезинсекционни мероприятия. Задачата на противокърлежовите мероприятия е да понижи числеността на популацията на *H. marginatum* под прага на епидемичната опасност (средния индекс да не надвишава 0,5 - 2,0 броя на глава добитък). Да се създадат

неблагоприятни за кърлежите условия в природните биотопи чрез облагородяване на пасищата, изораване на нивите. Дезинсекцията се извършва от 3 до 7 дни преди настаняване на децата в детските лагери. Най-достъпни и ефективни мерки са унищожаването на кърлежите върху селскостопанските животни. Тази част от работата се изпълнява от ветеринарните служби. Едновременно с деакаризацията на животните и територията в огнище на ККХТ е необходимо да се провежда широкомащабна разяснителна работа сред населението с всички достъпни методи - чрез средствата за масова информация, листовки, плакати, инструктажи сред групите в риск и особено собственици на малки и по-големи ферми.

Случаите на ухапване от кърлежи *H. marginatum* са свързани основно с производствената дейност в животновъдството и полевъдството, по време на отдых и разходки на открито. Рискът от ухапване може значително да се снижи, ако се използват специални дрехи за защита и аерозолни акарицидни средства за обработка на защитните дрехи. Репелентните препарати не са ефективни за защита от ухапване от кърлежи *H. marginatum*. При откриване на кърлеж върху тялото, той трябва незабавно да бъде отстранен с пинсета или ръкавици. Да се изгори или да бъде занесен за изследване в специализирана лаборатория.

Необходима е специална подготовка на медицинския и друг персонал в природните огнища на ККХТ - провеждат се семинари, инструктажи и тренировъчни занятия. Трябва подробно да бъдат изложени въпросите свързани с епидемиологията, клиничната и диференциална диагноза на ККХТ, провеждане на първите протиепидемични мерки при откриване на болен с подозрение за ККХТ и мерките за лична безопасност. При това особено внимание се обръща на проследяването на болните, вземане, съхранение и транспорт на материали за изследване от болен съмнителен за ККХТ.

Здравната просвета на населението е важна част от профилактичните мероприятия. Главната ѝ насоченост е към личната и обществена безопасност. С тази цел сред населението в природните огнища е необходимо да се формира съзнателно отношение за предпазване от възникване и разпространение на заболяването, за необходимостта от задължително и своевременно посещение при лекар при ухапване от кърлеж и при прояви на първите признаци на заболяване, съмнително за ККХТ. Здравната просвета трябва да включва запознаване с основни характеристики на резервоара и източника на инфекцията, условията за заразяване, признаците на ККХТ, мерки за лична и обществена профилактика. Тази дейност се осъществява от специалистите от санитарно-епидемиологичните и лечебно-профилактичните заведения под формата на лекции, беседи чрез средствата за масова информация, разпространение на брошури, листовки, плакати и публикации на актуални материали в местните вестници. Ежегодно в ПОЗ на ККХТ трябва да се провеждат специални инструктажи на рисковите групи - доячи, животновъди и други работници в селското стопанство с акцент върху мерките за лична профилактика. В общообразователните училища в тези райони се препоръчва да се провежда здравна просвета за клиничните признаци на заболяването и мерките за неговата профилактика.

Анализът на представените данни дава основание да се направят следните по-съществени обобщения, предложения и изводи:

- 1. Първите заболявания на ККХТ в България датират от 1952г.,** а от 1953г. започва официалната регистрация.
- 2. За подпериода 1953-1962г.** са установени заболявания от ККХТ във всички окръзи с изключение на Габровски и Софийски окръзи. Общият брой на заболелите е 667, заболяемост 0,87‰. Общият брой на проявените огнища е 347. Регистрирани са 21 починали от ККХТ(1958-1962г).

- Най-много случаи на заболяване са регистрирани през 1954г. и 1955г. съответно 204 (заболяемост 2,75 ‰) и 263 (заболяемост 3,51 ‰).
 - Леталитетът е висок през целия период, в който има регистрация като варира между 10 % (1959г.) и 34,29 % (1958 г.).
 - За този начален подпериод най-засегнат е Шуменски окръг с 235 заболели (заболяемост 10,46 ‰) и разкрити огнища в 57 населени места.
3. През втория **подпериод (1963-197г.)** са регистрирани общо 321 заболявания в 213 населени места. Заболяемостта на 100 000 население в България е 0,39 ‰. Регистрираните смъртни случаи от ККХТ са 65, леталитет 20,25 % и смъртност (на 100 000 население) - 0,08 ‰.
- През този подпериод най-висока активност показват огнищата в Пазарджишки, Кърджалийски и Хасковски и Бургаски окръзи на юг от Стара планина и Великотърновски на север от Стара планина.
 - През този период са разкрити редица нови огнища на ККХТ на територията на Велико -Търновски, Врачански, Видински и Софийски окръг.
4. През **подпериода 1963-1972г.** броят на заболяванията се стабилизира на около 30 случая годишно (от 24 до 39).
5. Третият **подпериод 1973-1982г.** се характеризира със снижение на заболяемостта 0,10 ‰ срещу 0,39 ‰ и 0,87 ‰ за предходните 2 периода. Леталитетът остава висок като през отделните години е между 20 и 25 %.
6. През **подпериода 1983-1992г.** заболяемостта от ККХТ в България е сравнително ниска, но по-висока от предходния подпериод -

0,17 ‰. Леталитетът е висок - средно 17,53 % като в отделни години превишава 20%.

7. За **подпериода 1993-2002г.** заболяемостта от ККХТ остава сходна с тази на предишния подпериод - 0,18 ‰. Регистрирани са 151 заболели, от тях 33 починали, смъртността е 0,04 ‰, леталитетът - 21,85 % .
8. През последния наблюдаван от нас **подпериод 2003-2013г.** заболяемостта от ККХТ в България бележи тенденция към снижение. Средно за периода тя е 0,12 ‰ (101 заболели), смъртността е 0,02 ‰, (19 починали) и леталитетът - 18,81 % .
 - **Възрастовата структура** на заболелите за периода 2006-2013г. показва, че най-засегнати са лицата над 65 години, следвани от 50-54г., 55-59г. и 60-64г. като общо заемат 74 % от регистрираните ККХТ.
 - **Структурата на заболелите по пол** показва, че преобладават мъжете (80 %) и съотношението жени:мъже е 1:4.
 - **Бургаската ПОЗ** (Бургаска и Ямболска области) заемат водещо място по относителен дял - 38,6% от регистрираните ККХТ за периода. Леталитетът в Бургаска област е 17,24 %, в Ямболска - 40%. Анализът на данните сочи неблагоприятна прогноза за Бургаска ПОЗ и през следващите години.
 - В **Източно-Родопската ПОЗ** са регистрирани 24,75 % от заболелите за периода 2003-2013г. Новите огнища се намират преди всичко в южната част на зоната - около гр. Момчилград и долините на реките Върбица и Бяла. Прогнозата за близките години по отношение на ККХТ е неблагоприятна.
 - В **Западно-Средногорската ПОЗ** - няма регистрирани случаи на ККХТ за периода 2003-2013г. Прогнозата за близките години е за спорадична заболяемост.

- В **Източно-Средногорската ПОЗ** област случаите на заболели от ККХТ за периода 2003-2013г. са 10 и всички те са регистрирани в Сливенска област (заболяемост 0,46 ‰, смъртност 0,18‰, леталитет 40%). Тези данни и регистрираната заболяемост от ККХТ в района определят Източно-Средногорската ПОЗ като зона със слаба епидемиологична активност.
- Във **Великотърновската ПОЗ** няма случаи на заболели хора от ККХТ за периода 2003-2013г., а за предходното десетилетие има 1 заболял. Епидемиологичната активност е малка - прогнозата е за единични случаи.
- В **Шуменската ПОЗ** за периода 2003-2013г.са заболели 3 лица, заболяемост 0,15 ‰, няма смъртни случаи. Прогнозата е за спорадични случаи.
- За периода 2003-2013г. 16,8 % от случаите на ККХТ са регистрирани в **Благоевградска област**, заболяемост 0,48 ‰, смъртност 0,03 ‰, леталитет 5,88 %. Съществува вероятност за формиране на **нова ПОЗ**.

9. В клиничното протичане на ККХТ може да се наблюдават три форми - хеморагична, ахеморагична и инапарентна форма. Поради тежестта на клиничната картина, острото начало и хеморагичния синдром, всички пациенти в нашето проучване са били хоспитализирани.
10. Разпределението по пол при проучените от нас болни с ККХТ е както следва: 72 % са мъже и 28 % са жени, т. е. почти $\frac{3}{4}$ от заболелите са мъже.
11. Анализът на данните, касаещи професионалната структура на заболелите или наличие на рискова дейност сочи, че при проучените от нас болни се открояват две водещи групи. Като най-рискова се очертава групата на селскостопанските работници, занимаващи се

със земеделие и животновъдство. Втората рискова група е тази на пенсионерите, при които рискът вероятно (при част от заболялите няма данни, свързани с лична ангажираност с животновъдство) е свързан с отглеждането на животни в личните стопанства.

- ✓ В нашето проучване 38 % от заболялите са заети със селскостопанска дейност - отглеждат животни или по-рядко извършват други дейности, свързани с навлизане в ПО на ККХТ.
 - ✓ От проследените от нас пациенти, 30 % са пенсионери, а 9 % са заети с професии, нямащи пряка връзка с рискови фактори относно разглежданото заболяване.
 - ✓ От наблюдаваните от нас заболяли 4 % са медицински персонал, имали контакт по време на терапия или грижа за болни с ККХТ.
 - ✓ Обработката на събраната информация показва, че при 63% от заболялите разполагаме с категорични данни за наличие на водещите за ККХТ рискови фактори - ухапване от кърлежи, сваляне и размачкване на кърлежи.
 - ✓ По отношение на другия рисков фактор - контакт с болните, който условно можем да разделим на битов (в семейството) и контакт на медицински лица при обслужване на заболялите нашите данни сочат 10 % относителен дял.
12. Анализа на данните относно възрастовото разпределение показват, че от ККХТ са засегнати възрастовите групи над 10 годишна възраст като най-засегнати са тези над 65 годишна възраст, следвани от възрастовите групи между 45г. и 64г.
13. Проучените от нас случаи на ККХТ по местоживеене показват следното разпределение: заболялите в градовете са 48 %, а заболялите в селата са 52 %.
14. Най-висок дял заболяли за периода сме наблюдавали в област Благоевград и по-специално от района на гр. Гоце Делчев-31 %, следвани от област Хасково - 17 % и област Шумен- 9 %.

15. Заболяването има ясно изразена сезонност. Разпределението на заболяванията от ККХТ при наблюдаваните от нас болни по месеци е както следва: най-висок относителен дял от проучените от нас болни са регистрирани през юни - 24 % , август - 20 % , май - 17 % , юли - 15 %.
16. При наблюдаваните от нас болни инкубационният период се движи от 1 до 15 дни. При 30 % от нашите болни инкубационният период е от 1 до 5 дни. Инкубационен период от 5 до 15 дни наблюдавахме при 20 % от нашите болни.
17. При останалите наблюдавани пациенти от нашето проучване не може да се определи точния ден на експозицията поради множественост и ежедневност на рисковите фактори (включително ухапване от кърлеж) и не можем да определим точен инкубационен период.
18. Методологията по проблема, както и обобщените резултати от нашето проучване показват, че болестта протича в три стадия.
 - ✓ Най-често срещаните ранни симптоми при проучените от нас пациенти са: уморяемост при 57% от случаите, температура (от 38 до 40) при 61 % от случаите, миалгия - като отделен симптом или в съчетание със ставни болки - при 26 % от случаите.
 - ✓ Главоболие съобщават 13 % от заболелите.
 - ✓ При наблюдаваните от нас болни от ККХТ хеморагичният стадий започва от 1 до 8 дни (средно 4 дни) след първоначалните симптоми на заболяването.
 - ✓ При 57 % от наблюдаваните от нас заболели хеморагичният стадий се проявява с кървене от вътрешните органи - хематемеза, мелена, кръвохрак, хематурия, кървене от венците, хематоми по кожата на инжекционните места.
 - ✓ При 23 % хеморагиите се проявяват с епистаксис, без кръвоизливи от вътрешните органи.

- ✓ При 10 % се проявяват само с петехии по кожата и кръвоизливи по лигавицата на устата.
 - ✓ При останалите 10 % от случаите 1-2 дни след първоначалния токсинфекциозен синдром - втрисане, висока температура 39⁰С - 40⁰С и многократни повръщания се появява дребен макулопапулозен обрив (на места конфлуиращ) по кожата на тялото, глутеусите и крайниците.
19. По данни на СЗО леталитетът от ККХТ е около 30 %, като смъртта настъпва през втората седмица от началото на заболяването. Леталитетът в България от ККХТ е около 10 %. През проучения от нас период са съобщени 5 смъртни случая от ККХТ или леталитет 11 %.
20. Резултатите от нашето проучване по отношение тежестта на клиничната картина при ККХТ показват, че в ПОЗ, формирани в исторически аспект се наблюдават по-често леки и средно тежки клинични форми на протичане, вероятно в резултат на „проепидемичване” на населението в тези ендемични райони, докато по-тежкото протичане и леталитет се наблюдава в райони със спорадична заболяемост в миналото от ККХТ (района около Благоевград)
21. Резултатите от анализа на епидемиологичните карти показва, че броят на контактните на проучените от нас заболели е 198. От тях са заболели 2 %.
22. При извършените епидемиологични проучвания установихме нарушения в противоепидемичния режим на работа при обслужване на пациенти с кръвоизливи от всякакво естество. Прилагането на стандартни мерки при всеки пациент е свързано с добрата лекарска практика и намалява рискът от реализиране на механизма на предаване на инфекцията при неразпознато заболяване или нови

- причинители на инфекции, предавани при директен контакт с кръв/телесни течности.
23. Лабораторните показатели при проучените от нас пациенти с ККХТ са както следва:
 24. При 76% от изследваните лица при нашето проучване е налична тромбоцитопения в диапазон от 28 до 130 x 10⁹, а останалите 24 % са с нормален брой тромбоцити. По данни на чужди автори тромбоцитопенията е лабораторен показател, постоянно присъстващ при пациенти с ККХТ.
 - ✓ При 74 % от изследваните лица има налична левкопения със стойности от 1.0 x 10⁹ до нормални стойности.
 - ✓ При 28 % от всички пациенти, които са обхванати в проучването има данни за стойностите на чернодробните ензими. При 85 % от изследваните стойностите са завишени. За ензима АСАТ от 45 до 860 Е/л и за АЛАТ от 42 до 2370 Е/л.
 - ✓ Стойностите на уреята са завишени от 8,4 м мол /л до 85 м мол/.
 - ✓ Стойностите на креатинина са от 199 до 376 мк мол/ л.
 25. Серологични изследвания за доказване на антитела срещу вируса на ККХТ са извършени при 30 % от заболелите. При 17 % от тях са доказани IgM антитела срещу вируса на ККХТ.
 26. В България лечението се провежда с биопродукта КХТ-булин.
 27. На всички контактни на съмнително или доказано болни от ККХТ се извършва профилактика с 3 мл КХТ-булин, приложен строго интрамускулно.
 28. Организацията на противоепидемичните и профилактични мероприятия в България по отношение на Кримска-Конго хеморагична треска се базира на регламентирани законови разпоредби.
 29. Усъвършенстването на системата за регистрация и контрол на ККХТ според нас включват следните ключови моменти:

- ✓ Своевременно откриване на болните и адекватното им лечение при стриктно спазване на правилата за биологична безопасност при обслужване на болните.
- ✓ Контрол върху числеността на населението, изложено на риск от заразяване на териториите на природните огнища на ККХТ, проследяване на динамиката на епидемиологично значимите социални явления.
- ✓ Повишаване на готовността на лечебно-профилактичните заведения при случай на поява на заболяване.
- ✓ Определяне на най-опасните в епидемиологично отношение участъци на природните огнища, краткосрочно и дългосрочно прогнозиране на епизоотичната и епидемиологичната обстановка.
- ✓ Поради високата медицинска и социална значимост на заболяването е целесъобразно прилагане на алгоритъм за наблюдение на контактните на ККХТ лица.(фиг. 42)
- ✓ С цел унифициране на информацията, спомагаща за последващ анализ от научните звена и отговорните органи предлагаме за съобщаване случай на ККХТ да бъде въведена специална регистрационна карта.
- ✓ В ПОЗ на ККХТ се извършва и епизоотичен мониторинг с цел изучаване сложните биологични и екологични процеси, развиващи се под влияние на природните и социални фактори.
- ✓ Медицинско наблюдение на населението се извършва с цел ранно откриване на болните от ККХТ и предотвратяване разпространението на инфекцията. Особено внимание се отделя на хората, отнасящи се към групите с повишен риск от заразяване.
- ✓ В огнище на ККХТ е целесъобразно въвеждането на набор ограничителни мерки.
- ✓ Епизоотичното и епидемиологичното райониране на териториите на природните огнища е основа на планираните профилактични

мероприятия и включва: определяне границите на природните огнища; определяне на пространствената структура на природните огнища; изучаване на биоценотичната структура на природните огнища и т.н.

- ✓ Диференцирането на природните огнища на ККХТ се съпровожда с използването на различни карти, на които се отбелязва разположението на населените места, животновъдните ферми, местата за отдих на населението.

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА

ОБОБЩЕНИЯ, ОСНОВНИ ИЗВОДИ, ПРИНОСИ И ПУБЛИКАЦИИ

По отношение на Ку-треска

1. **Ку-треската** е повсеместно разпространена инфекциозна болест, ендемична в България, природно-огнищна инфекция, представляваща сериозен здравен и социален проблем. В продължение на повече от 50 години в страната са наблюдавани многобройни спорадични случаи и по-малки или по-големи епидемични взривове.
2. За периода от **1949г. до 1960г.** регистрацията на заболявания от Ку-треска сред хора е частична до липсваща. Ретроспективно съществува информация за 4 по-големи епидемични взрива с регистрирани общо 129 заболели в областите Пловдив (два), Стара Загора и Силистра с въздушно-прахов механизъм на предаване.
3. През периода **1961-1980г.** официалната регистрация на заболелите от Ку-треска е частична - заболяемостта варира от 0 до 1,5 ‰ със завишаване през периода 1968-1971г. и пик през 1970г. със 131 заболели, заболяемост 1,5‰ (70 в Плевенска област, 34 в Разградска и 27 в Русенска област).
4. За периода **1981-1990г.** се наблюдава подобрена регистрация и вследствие на това завишаване на заболяемостта от 0,01 до 5,64 ‰.
5. През **80-те години** са описани **четири епидемични взрива**, като тези данни не са влезли в официалната статистика в пълнота във връзка с липсата на лабораторно потвърждаване на всички случаи и някои икономически и политически целесъобразности.
6. През **90-те години** на ХХ век заболяемостта от Ку-треска сред хора варира от 0,61 ‰ (1991г.) и 3,33 ‰ (1996 г.).

7. В края на **1992г. до м. юни 1993г. възниква епидемичен взрив в град Панагюрище.** Регистрирани са повече от 2 000 случая, като до края на века се засягат и други райони на страната.
8. През **новия век** заболяемостта от Ку-треска сред хора в България се движи между 0,16 ‰ (2011г.) до 3,74 (2002г.)
9. **Абсолютният брой** регистрирани случаи на Ку-треска за периодите 1961-1970г., 1971-1980г. и 1981-1991г. са съответно 202, 70 и 628, докато в следващите десетилетия **1991-2000г. и 2001-2010г.** той нараства вследствие на подобрената регистрация и диагностика съответно до 1446 и 850.
10. Повечето епидемии от Ку-треска са с **инхалаторен механизъм** на заразяване и една от характеристиките на този тип епидемии е наличието на **точков източник/фактор** на предаване на инфекцията и едномоментното заразяване на възприемчивите животни/хора.
11. Клиничното протичане на Ку-треската се отличава с голямо разнообразие - от безсимптомно протичане до форми с летален изход. В нашето проучване относителния дял на пациентите, които са били хоспитализирани е 88 %.
12. Ку-треската е природно-огнищна инфекция с ясно открояващи се рискови фактори:
 - ✓ при проучените от нас болни не се откроява водеща професия със съответния професионален риск от заразяване с Ку-треска;
 - ✓ директен контакт с животни (овце, кози, коне, кучета, котки, зайци, птици) съобщават 38 % от болните;
 - ✓ консумиране на сурово или недобре сварено мляко, прясно сирене, контакт с трупно месо съобщават 13 % от пациентите;
 - ✓ наличие на фактора **запрашеност** (при разчистване на селскостопански постройки, в които са се отглеждали животни

- или работа в планински район, силно прахово замърсен)
наблюдавахме при 8 % от случаите;
- ✓ в 3 % от случаите има категорични данни за ухапване от кърлеж;
 - ✓ при 28 % от заболялите от Ку-треска няма данни за фактора спомогнал за реализация на механизма на предаване.
13. Анализа на данните относно възрастовото разпределение показват, че от Ку-треска боледуват всички възрастови групи, но най-засегнати са тези над 30г., т.е. заетите с активна трудова дейност. Относително висок процент се наблюдава и при възрастта над 65г.
14. Заболяемостта в градовете (67%) е по-висока от тази в селата. (33%).
15. Заболяването няма ясно изразена сезонност. В зависимост от преобладаването на един или друг механизъм на предаване на инфекцията сезонността варира-най-висок относителен дял заболяли от проучените от нас болни са регистрирани през месеците август - 26% и юли- 18 %.
16. При проведеното от нас проучване по отношение клиничната симптоматика при заболялите от Ку-треска получихме следните резултати:
- ✓ при 13% от пациентите заболяването започва с продромален период, включващ следните клинични симптоми - отпадналост, безапетитие, безсъние, субфебрилна температура до 38 °С;
 - ✓ при 80 % от случаите заболяването започва остро, с повишена температура над 38 °С;
 - ✓ втрисане наблюдавахме в 20 % от случаите;
 - ✓ главоболие наблюдавахме в 8 % от случаите;
 - ✓ болки в мускулите и ставите, скованост и ограничения в движението - при 32 %;
 - ✓ изпотяване съобщават 12 % от наблюдаваните от нас болни;

- ✓ изразена уморяемост, придружаваща токсико-инфекциозния синдром наблюдавахме при 84 % от болните;
 - ✓ кранио-фарингеален синдром наблюдавахме при 4 % от всички случаи;
 - ✓ при 56 % от разгледаните от нас случаи проявите са били от страна на белия дроб с или без развитие на пневмоничен процес;
 - ✓ прояви от страна на сърдечно - съдовата система наблюдавахме при 12 % от случаите;
 - ✓ при 24 % от проучените от нас болни наблюдавахме прояви от страна на гастро-интестиналната система. Те се проявяват на фона на интоксикационен синдром, често едновременно с оплаквания от страна на други органи и системи;
 - ✓ прояви от страна на нервната система наблюдавахме при 5% от случаите;
 - ✓ при 2% от случаите наблюдавахме прояви от страна на кожата, едновременно с оплаквания от други органи и системи.
17. Лабораторните промени при Ку-треската не са характерни и нямат определено значение по отношение диагностиката и етиологичната дешифровка на заболяването.
18. В 82 % от резултатите от проведените серологични изследвания за доказване на антитела срещу *C. burnetii* показват IgM срещу фаза II на антигена.
19. Разнообразните източници на инфекция и пътища на предаване при Ку-треската затрудняват значително организацията и провеждането на профилактични мероприятия, което налага усъвършенстване на системата за регистрация и контрол.
- ✓ Поради високата медицинска и социална значимост на заболяването е целесъобразно прилагането на алгоритъм, който да служи като ръководство за диагностика и лечение на тези болни.

- ✓ За съобщаване на случай на Ку-треска, с оглед унифициране на информацията спомагаща за последващ анализ от научните звена и отговорните органи на заболяването е целесъобразно въвеждането на специална регистрационна карта.

По отношение на ККХТ

1. **Първите заболявания на ККХТ в България датират от 1952г.**, а от 1953г. започва официалната регистрация.
2. За **подпериода 1953-1962г.** са установени заболявания от ККХТ във всички окръзи с изключение на Габровски и Софийски окръзи. Общият брой на заболелите е 667, заболяемост 0,87‰. Общият брой на проявените огнища е 347. Регистрирани са 21 починали от ККХТ (1958-1962г).
3. През втория **подпериод 1963-1972г.** са регистрирани общо 321 заболявания в 213 населени места. Заболяемостта на 100 000 население в България е 0,39 ‰. Регистрираните смъртни случаи от ККХТ са 65, леталитет 20,25 % и смъртност (на 100 000 население) - 0,08 ‰.
4. Третият **подпериод 1973-1982г.** се характеризира със снижение на заболяемостта 0,10 ‰ срещу 0,39 ‰ и 0,87 ‰ за предходните 2 периода. Леталитетът остава висок като през отделните години е между 20 и 25 %.
5. През **подпериода 1983-1992г.** заболяемостта от ККХТ в България е сравнително ниска, но по-висока от предходния подпериод - 0,17 ‰. Леталитетът е висок - средно 17,53 % като в отделни години превишава 20%.
6. За **подпериода 1993-2002г.** заболяемостта от ККХТ остава сходна с тази на предишния подпериод - 0,18 ‰. Регистрирани са 151 заболели, от тях 33 починали, смъртността е 0,04 ‰, леталитетът - 21,85 % .
7. През последния наблюдаван от нас **подпериод 2003-2013г.** заболяемостта от ККХТ в България бележи тенденция към снижение. Средно за периода тя е 0,12 ‰ (101 заболели), смъртността е 0,02 ‰, (19 починали) и леталитетът - 18,81 % .

- ✓ **Възрастовата структура** на заболялите за периода 2006-2013г. показва, че най-засегнати са лицата над 65 години, следвани от 50-54г., 55-59г. и 60-64г. като общо заемат 74 % от регистрираните ККХТ.
 - ✓ **Структурата на заболялите по пол** показва, че преобладават мъжете (80 %) и съотношението жени:мъже е 1:4.
 - ✓ **Бургаската ПОЗ** (Бургаска и Ямболска области) заемат водещо място по относителен дял - 38,6% - от регистрираните ККХТ за периода. Леталитетът в Бургаска област е 17,24 %, в Ямболска - 40%. Анализът на данните сочи неблагоприятна прогноза за Бургаска ПОЗ и през следващите години.
 - ✓ В **Източно-Родопската ПОЗ** са регистрирани 24,75 % от заболялите за периода 2003-2013г. Прогнозата за близките години по отношение на ККХТ е неблагоприятна.
 - ✓ За периода 2003-2013г. 16,8 % от случаите на ККХТ са регистрирани в **Благоевградска област**, заболяемост 0,48 ‰, смъртност 0,03 ‰, леталитет 5,88 %. Съществува вероятност за формиране на **нова ПОЗ**.
8. Поради тежестта на клиничната картина, остроото начало и хеморагичния синдром, всички пациенти в нашето проучване са били хоспитализирани.
 9. Анализът на данните, касаещи професионалната структура на заболялите или наличие на рискова дейност сочи, че при проучените от нас болни се открояват две водещи групи. Като най-рискова се очертава групата на селскостопанските работници, занимаващи се със земеделие и животновъдство. Втората рискова група е тази на пенсионерите, при които рискът вероятно (при част от заболялите няма данни, свързани с лична ангажираност с животновъдство) е свързан с отглеждането на животни в личните стопанства.

- ✓ В нашето проучване 38 % от заболялите са заети със селскостопанска дейност-отглеждат животни или по-рядко извършват други дейности, свързани с навлизане в ПО на ККХТ.
- ✓ От наблюдаваните от нас заболяли 4 % са медицински персонал, имали контакт по време на терапия или грижа за болни с ККХТ.
- ✓ При 63% от заболялите разполагаме с категорични данни за наличие на водещите за ККХТ рискови фактори - ухапване от кърлежи, сваляне и размачкване на кърлежи.

10.Проучените от нас случаи на ККХТ по местоживеене показват следното разпределение: заболялите в градовете са 48 %, а заболялите в селата са 52 %.

11.Най-висок дял заболяли за периода сме наблюдавали в област Благоевград в района на гр. Гоце Делчев - 31 %, следвани от област Хасково - 17 % и област Шумен - 9 %.

12.Заболяването има ясно изразена сезонност. Най-висок относителен дял от проучените от нас болни са регистрирани през юни - 24 % , август - 20 %, май - 17 %, юли - 15 %.

13.При наблюдаваните от нас болни инкубационния период е от 1 до 15 дни. При 30 % от нашите болни инкубационния период е от 1 до 5 дни .

14.Методологията по проблема, както и обобщените резултати от нашето проучване показват,че болестта протича в три стадия.

- ✓ Най-често срещаните ранни симптоми при проучените от нас пациенти са: уморяемост при 57% от случаите, температура (от 38 до 40⁰ С) при 61 % от случаите, миалгия - като отделен симптом или в съчетание със ставни болки - при 26 % от случаите.
- ✓ При наблюдаваните от нас болни от ККХТ хеморагичния стадий започва от 1 до 8 дни (средно 4 дни) след първоначалните симптоми на заболяването.

- ✓ При 57% от наблюдаваните от нас заболяли хеморагичния стадий се проявява с кървене от вътрешните органи - хематемеза, мелена, кръвохрак, хематурия, кървене от венците, хематоми по кожата на инжекционните места.
- ✓ При 23% хеморагиите се проявяват с епистаксис, без кръвоизливи от вътрешните органи,
- ✓ При 10 % хеморагиите се проявяват само с петехии по кожата и кръвоизливи по лигавицата на устата.

15. През проучения от нас период леталитет от ККХТ е 11 %.

16. Резултатите от нашето проучване по отношение тежестта на клиничната картина при ККХТ показват, че обикновено в ПОЗ, формирани в исторически аспект се наблюдават по-често леки и средно тежки клинични форми на протичане, вероятно в резултат на „проепидемичване” на населението в тези ендемични райони, докато по-тежкото протичане и леталитет се наблюдава в райони със спорадична заболяемост в миналото от ККХТ (Благоевградска област)

17. При 76% от изследваните лица при нашето проучване е налична тромбоцитопения в диапазон от 28 до 130 x 10⁹, а останалите 24 % са с нормален брой тромбоцити. По данни на чужди автори тромбоцитопенията е лабораторен показател, постоянно присъстващ при пациенти с ККХТ.

18. Серологични изследвания за доказване на антитела срещу вируса на ККХТ са извършени при 30% от заболялите. При 17% от тях са доказани IgM антитела срещу вируса на ККХТ.

19. Поради високата медицинска и социална значимост на заболяването е целесъобразно усъвършенстване на системата за контрол и надзор на ККХТ.

ПРИНОСИ

I. Приноси с оригинален характер за науката

1. Направена е цялостна епидемиологична и клиничко-епидемиологична характеристика на Ку-треската и ККХТ в България, обхващаща интензивността на епидемичните процеси, критериите и епидемичните закономерности на еволюционния процес, механизмите на разпространение. Очертани са значението на тези заболявания като ендемични за страната.

2. Проблемите са поставени в светлината на епидемиологията на тези значими за България нозологични единици, тъй като в последните години те са разглеждани само от гледна точка на тяхната епизоотология и диагностика.

II. Приноси, обогатяващи съществуващата теория по отношение на Ку-треска и Кримска-Конго хеморагична треска

1. Формулирани са епидемиологичните маркери, методи и подходи за ефективна епидемиологична диагноза в съответствие със съвременните постижения на медицината.

2. Предложен е комплекс от мерки за усъвършенстване на превенцията, епидемиологичния надзор и контрол на Ку-треската и ККХТ.

3. Установено е, че Националната система за регистрация и контрол на острите заразни болести се нуждае от усъвършенстване на методите за мониториране, стратегиите за лечение и задълбочаване на анализа и прогнозата.

4. Чрез проучвания в различни региони на страната са актуализирани съществуващите ПО и ПОЗ.

5. Проучени са основните пътища и фактори, осъществяващи възникването и разпространението на Ку-треската и ККХТ в зависимост от

факторите на средата и в зависимост от формата на интензивност на епидемичния процес.

6. Установено е, че в резултат на вътрешната миграция, която оказва пряко влияние върху териториалното разпределение на населението и неговата концентрация по населени места заболяемостта от Ку-треска в градовете е по-висока, а по отношение на ККХТ няма сигнификантни различия между заболяемостта в градовете и селата.

III. Приноси с научно-приложен характер

1. Посочени са възможностите за усъвършенстване на нормативната база в областта на превенцията и контрола на Ку-треската и ККХТ.

2. Направена е задълбочена сравнителна характеристика на епидемичния процес при Ку-треската и ККХТ за хронологично диференцирани от нас периоди и подпериоди по отношение на неговата интензивност и фактори, влияещи върху тази интензивност.

3. Разработени и предложени за внедряване са епидемиологични карти формуляри за регистриране на Ку-треската и ККХТ (Приложения NN 1 и 2)

4. Разработен и предложен за внедряване е „Алгоритъм за диагностициране на синдром на остра хеморагична треска“ (Приложение 4).

5. Разработен и предложен за внедряване е „Алгоритъм за диагностициране на Ку-треска“. (Приложение 3).

Публикации свързани с темата на дисертационния труд

1. Единакова, Е., В. Дойчева, Й. Митова, М. Вълчева, Ц. Минчева, Кримска-Конго хеморагична треска - разпространение в Европа и България, Детски и инфекциозни болести, 2013, V, 2, 23-28.
2. Единакова, Е., Й. Митова, В. Дойчева, Р. Филипова, С. Ангелова, Разпространение на Ку-треската в България (1961-2012г.) Български медицински журнал, 2013, vol. VII, 2, 61-64.
3. Дойчева В., Й. Митова, Е. Петрова, С. Ангелова, Ц. Минчева, Епидемиологични характеристики на някои природоогнищни зоонозни инфекции в България за периода 2000-2013 г., Обща медицина, 2014, 3, 18-27.

Приложение 1

Формуляр N1

Регистрационна карта за Q-треска

Пациент : Име, Фамилия:		Дата на съобщаване:		
		Дата на начало на заболяването:		
Възраст :				
Пол: Ж М				
Адрес		Хоспитализация : да не Лечебно заведение:		
Населено място:		Дата на хоспитализация:		
Рискови фактори (отбележете):				
Професия: <input type="checkbox"/> животновъд <input type="checkbox"/> фермер <input type="checkbox"/> ветеринар <input type="checkbox"/> кланничен работник <input type="checkbox"/> лабораторен персонал <input type="checkbox"/> кожарска промишленост <input type="checkbox"/> живее в едно домакинство с работещ предходните професии <input type="checkbox"/> друга.....				
Контакт с животно до 2 мес преди началото на заболяването: <input type="checkbox"/> овце <input type="checkbox"/> кози <input type="checkbox"/> говеда <input type="checkbox"/> котки <input type="checkbox"/> зайци <input type="checkbox"/> гълъби <input type="checkbox"/> други.....				
<i>Експозиция по време на раждане при животно:</i> <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизв. Ако да какво животно/ дата		<i>Консумация на непастеризирано мляко:</i> <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизв. Ако да от какво животно/дата		
		<i>Пътувания през последната година</i> <input type="checkbox"/> Друга област..... <input type="checkbox"/> Друга страна..... Месец, дата:.....		
		<i>Друг член от семейството със сходни оплаквания</i> <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизв. Дата, месец, година		
Други предиспозиции: <input type="checkbox"/> имуносупресия <input type="checkbox"/> клапна болест на сърцето или съдов имплант <input type="checkbox"/> бременност <input type="checkbox"/> друга.....				
Лабораторни / други критерии за диагноза:				
Рентгенография на торакса: <input type="checkbox"/> единични или <input type="checkbox"/> множествени опалесценции с окръглена форма <input type="checkbox"/> подчертан интерстициален рисунък <input type="checkbox"/> плеврален излив <input type="checkbox"/> друга находка.....				
Параклинични изследвания: <input type="checkbox"/> левкопения <input type="checkbox"/> ускорена СУЕ <input type="checkbox"/> повишени аминотрансферази <input type="checkbox"/> други.....				
Лабораторни критерии за диагноза <input type="checkbox"/> Изолиране на <i>Coxiella burnetii</i> от клинична проба <input type="checkbox"/> Доказване наличието на антиген или нуклеинова киселина на <i>C. burnetii</i> <input type="checkbox"/> Доказване на специфичен анти тяло-отговор				
Серология	Фаза I антиген		Фаза II антиген	
	Дата	Позитивна?	Дата	Позитивна?
	Титър		Титър	
IFA - IgG	Да Не	Да Не
	
IFA - IgM	Да Не	Да Не
	
Друг тест	Да Не	Да Не
	
Друг диагностичен тест: Дата:..... Резултат.....				

Приложение 2

Формуляр N2

Регистрационна карта за ККХТ

Пациент : Име, Фамилия:		Дата на съобщаване:	
Възраст :		Дата на начало на заболяването:	
Пол: Ж М			
Адрес		Хоспитализация : да не Лечебно заведение:	
Населено място:		Дата на хоспитализация:	
Рискови фактори (отбележете):			
Професия:.....			
За лекар/медицински специалист: в какво отделение/лаборатория:			
Контакт с животно : <input type="checkbox"/> овце <input type="checkbox"/> кози <input type="checkbox"/> говеда <input type="checkbox"/> зайци <input type="checkbox"/> други.....			
<input type="checkbox"/> ухапване/контакт с кърлеж/дата			
<input type="checkbox"/> дране на кожата на диви животни, при клане на диви животни и обработка на месото им./дата			
<input type="checkbox"/> консумация на месо на болни животни/дата			
Експозиция по време на кръвни манипулации — инжекции, изследване на кръв и др. <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизв. / дата	Кръвопреливане <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизв. /дата	<input type="checkbox"/> хирургически операции — при убоявания и порязване <input type="checkbox"/> продухване на спринцовка <input type="checkbox"/> При аутопсия /дата	Друг член от семейството със сходни оплаквания /диагноза <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизв. Дата.....
Статус на отделението..... при предходна или настояща хоспитализация: ККХТ да не /дата			
Други предиспозиции:			
Лабораторни / други критерии за диагноза:			
Параклинични изследвания:			
Лабораторни критерии за диагноза <input type="checkbox"/> Изолiranje на вирус <input type="checkbox"/> Доказване на вирусна нуклеинова киселина <input type="checkbox"/> Позитивна серология, която може да се появи късно в хода на заболяването			
Серология	Дата	Дата	
	Титър	Позитивна?	Титър Позитивна?
ELISA	Да Не Да Не
Друг тест	Да Не Да Не
			Друг диагностичен тест: Дата:..... Резултат.....

Клинични симптоми и синдроми :

Симптоми и синдроми(отбележете):

- температура.....
- треска
- краниофарингеален синдром
(проявява се с характерна хиперемия в областта на лицето , гърлото и шията до нивото на ключиците)
- мускулни болки
- главоболие
- отпадналост
- силна болезненост в лумбосакралната област и силно положително сукусио реналис
- обрив
- повръщане
- хепатомегалия
- хеморагични прояви.....
-
-
-
-
- други
-
-
-
-
-

Класификация на случаите (отбележете):

- Вероятен:**Случай с типична клинична картина и наличие на епидемична връзка
- Потвърден:**Случай с типична клинична картина, който е лабораторно потвърден

Други данни от епидемиологичната анамнеза:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Приложена ваксина/имуногл за ККХТ:

Терапия:

Изход от заболяването/Дата:

*Извършил проучването:
Дата:*

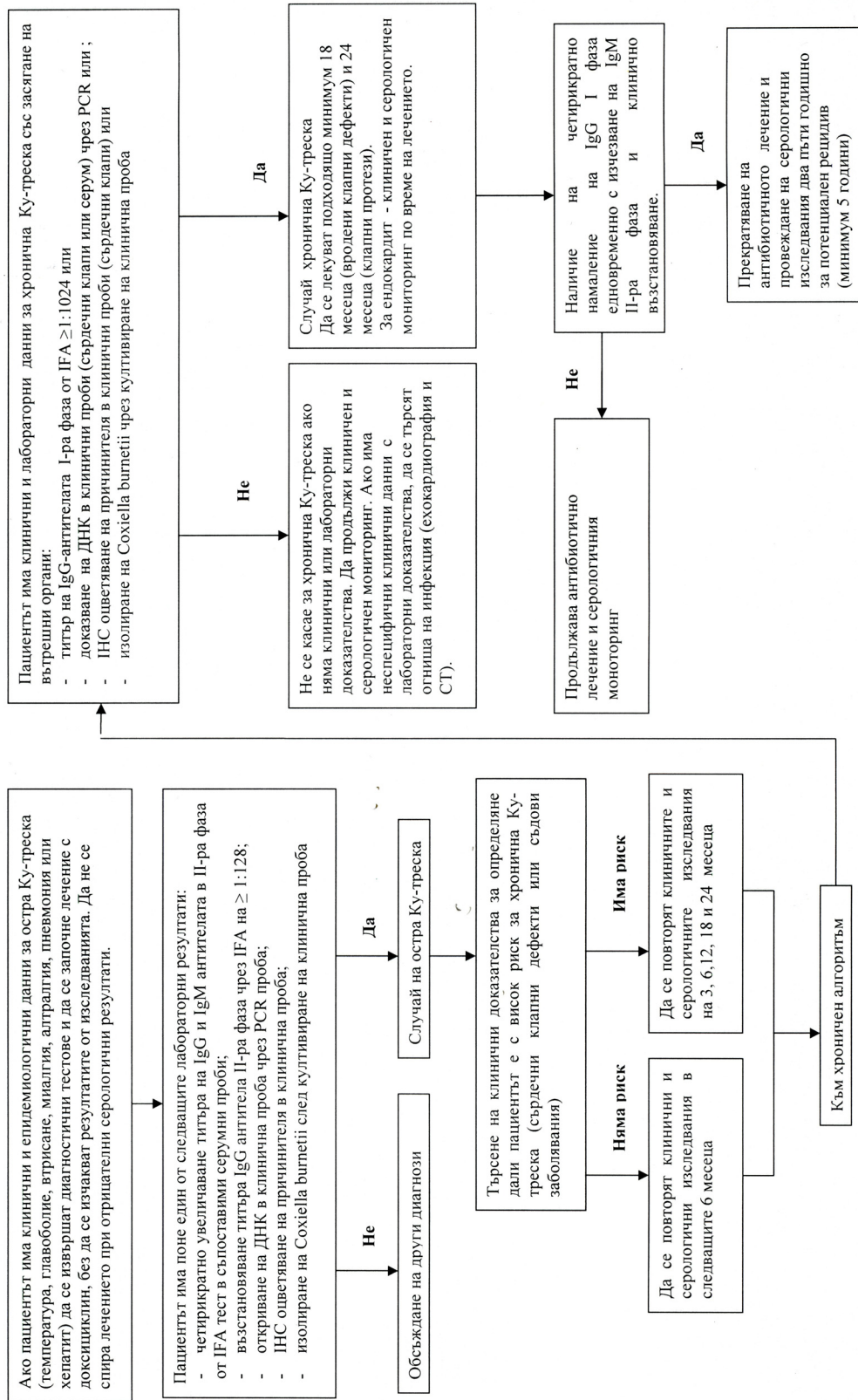
Дата на изписване(за хоспитализирани):

Приложение 3

Алгоритъм за диагностициране на Ку-треска

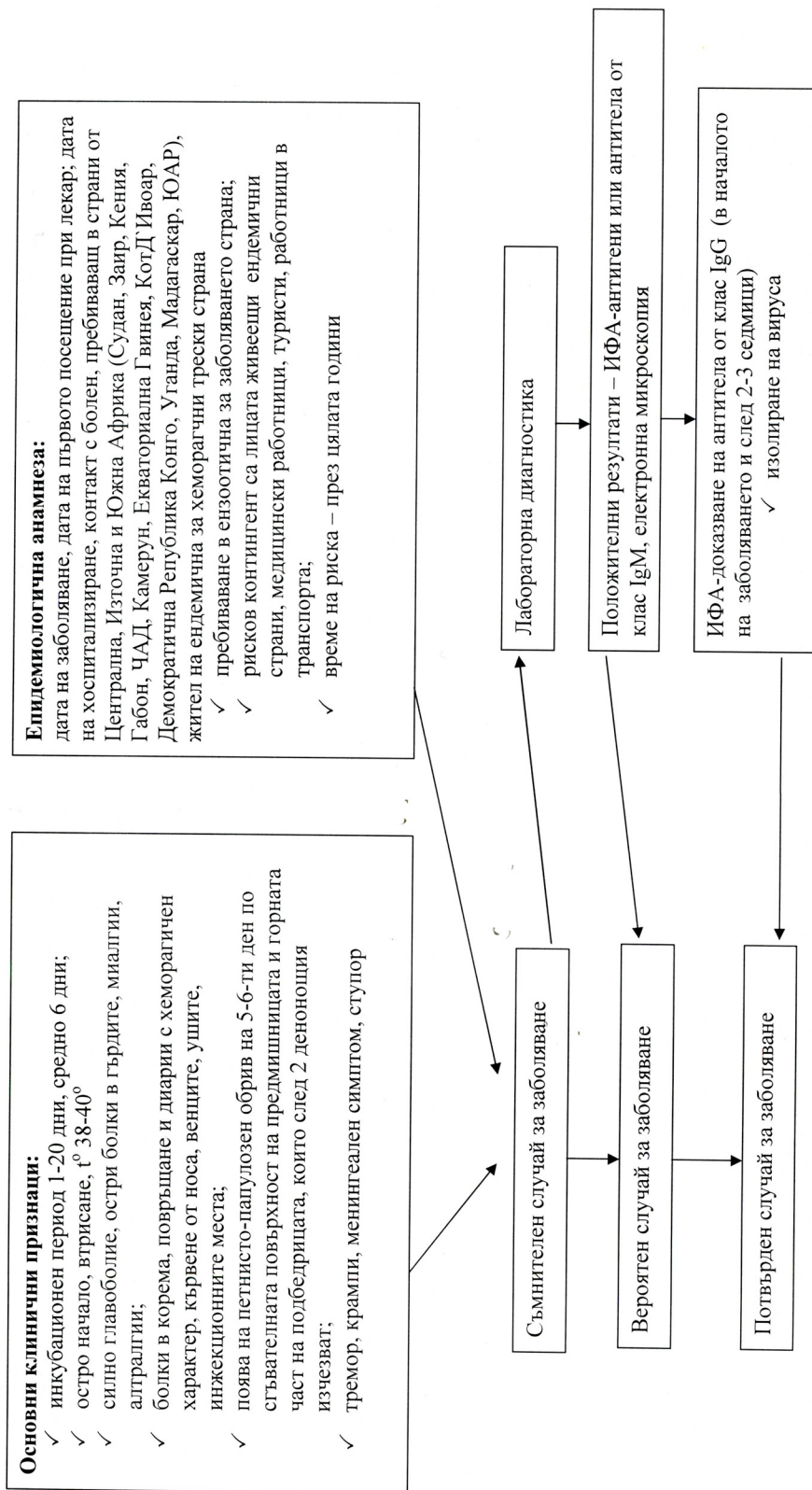
Остра

Хронична



Приложение 4

Алгоритъм за диагностициране на синдром на остра хеморагична треска



Литература

1. Александров Е. И др. Инфектология, 32, 1995, 12-16.
2. Арбовирусни инфекции. Вирусни хеморагични трески и биотероризъм“, под редакцията на проф. д-р В. Сербезов, доц. д-р З. Кълвачев, София 2005
3. Василенко, С. М., Г. Кацаров, В. Леви и др. 1972. О некоторых эпидемиологических особенностях КГЛ в Болгарии. – В: Актуальные проблемы, вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. Тез. XVII научн. сес. Инст. полиомиел. и вирусн. энцеф., 24–27.X.1972. М. 338 с.
4. Гачева Н., Кожухарова М, Владимирова Н. И др. Остри инфекциозни болести в България през 2000 г., Информ. Журнал НЦЗПБ, 2001; 4:5-40.
5. Георгиева, Г. Иксодови кърлежи като носители на рикетсии в България. Канд. дис, 1984. С.
6. Георгиева, Г., Б. Кьосев. 1978а. Иксодови кърлежи като носители на рикетсии в селищата на Русенски и Разградски окръг с установена огнищност на Q-треска. – Летописи на ХЕС, 8, 180–188.
7. Георгиева, Г., Д. Филипов. 1981. Еколого-географска характеристика на природни огнища на рикетсиози. – В: Тез. по мед. геогр. Геогр. разпротр. на инф. и параз. забол. II, 9–17.
8. Гергова И. Мониториране на природните огнища на Кримска-Конго хеморагична треска в България., дисерт.,София, 2013
9. Гергова И., Б. Камаринчев. Еколого-епидемиологични аспекти на Кримско-Конго хеморагичната треска в България – съвременен състояние на проблема. Военна медицина. 2012, бр. 3-4.
10. Гергова И., Б. Камаринчев. Молекулярно-вирусологични методи за детекция и анализ на Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV). Военна медицина. 2012, бр. 1-2.
11. Гергова И., Б. Камаринчев. Съвременен подход при проучване на епидемиологията на Кримско-Конго хеморагичната треска в България. Военна медицина. 2012, бр.1-2.
12. Гольдин, Р., Н. Амосенкова. Изучение экспериментальных рикетсиозов при помощи флюоресцирующих антител. 2. Применение иммунного гамма глобулина для ранней и быстрой диагностики Q-рикетиозыг. В: Вспр. вирусол., 1961; 5:591-8.
13. Димитрова Т., “Епидемиология и екология на природно-огнищните инфекции в България за периода 1975-2008 г.”София, 2009, 416.
14. Димитрова Т., П. Драганов, В. Дойчева, Т. Кузмова, Н. Чумак-Цанева. Заболяемост от кърлежово-преносими инфекции в Р България за периода 1990-2007 г. Сборник с доклади "Природа-здраве". София, 2009, 16-20.
15. Димитрова, Т Б. Бенчев, Е. Янев, А. Грозев, Р. Харизанов, Г. Баров, В. Кръстева, С. Димитрова, Д. Шаламанов, М. Кожухарова, П. Чобанова. Разпространение на Кримска хеморагична треска (КХТ) в НРБ за периода 1946-1975 г. В: Сб. н.тр. IV Конгрес по заразни и паразитни болести II част, Варна, 28-30. X. 1976 г., 1-5.

16. Кебеджиев Г., П.Георгиев КАДАСТЪРна природните огнища на Кримска хеморагична треска в България, НИЗПБ-ка, София, 1987
17. Комитова Р, И. Христова, С. Желязкова, М. Маринова, И. Боев. Кримска-Конго хеморагична треска в Южна България. Медицински преглед, 46, 2010, 3, 55–60.
18. Константинова Л., Неясни температурни състояния, 1989, МФ, София.
19. Кунчев М., Мекушинов К., Камаринчев Б., Кълвачев З., Александров Е. (2008): Ку-треска: Съвременни методи за лабораторна диагностика. Военна медицина, бр.4
20. Кунчев, М., Кълвачев, З. (2007): Роля и значение на генетичната вариабилност при *Soxiella burnetii* за клиничното протичане на Ку- треската. Военна медицина, бр.2,стр. 3-7
21. Ку-треска. В; „Предавани с кърлежи инфекции при човека в България“, под ред. В. Сербезов, Т. Кантарджиев, „Изток-Запад“, 2003, 100-130.
22. Ку-треска: Подценена и недостатъчно позната.Под ред. на Владимир С. Сербезов, Златко Николов Кълвачев. - София : Изток-Запад, 2008. - 112 с.
23. Кълвачев З., Повишаване на специфичността на имунодиагностичните методи за откриване на рикетциози, Канд. Дис, 1986, София.
24. Кълвачев З. и С. Сербезов(ред). Вирусни хеморагични трески и биотероризъм 2005 г. Изд. Арсо, 2005
25. Кълвачев Н, И. Христова. Възможности на имунодиагностичните методи РСК и ELISA за откриване на антитела срещу вируса на Кримската-Конго хеморагична треска в човешки серуми. Инфектология XLVII, 2010,1, 30–32
26. Кълвачев Н, И. Христова. Изследване на пациенти, съмнителни за Кримска-Конго хеморагична треска (ККХТ) чрез RealTime RT-PCR. Ин-фектология XLVII, 2010, 1, 3–5.
27. Кълвачев Н., Л. Андонова, М. Баев, И. Христова, М. Тихолова и Т. Червенякова. Случай на Кримска-Конго хеморагична треска, доказан чрез Real-time RT-PCR и nested RT-PCR - 45, 2009, No 4, 87-91.
28. Митов А., Г. Димов - Хеморагична треска, "Хр. Данов", Пловдив, 1962, 13-14.
29. Митов А., Л. Шиндаров, В. Сербезов, Ку-треската в България, Съвременна медицина , 1959, 1-2; 39-46.Ку-треска. Подценена и недостатъчно позната, под ред. на Сербезов В., З. Кълвачев, Изд. Изток-Запад, София, 2008, 93 стр.
30. Монеv, В. Възникване на природните огнища на Кримска-Конго хеморагична треска в България Инфектология. - 1996. - Vol. 33, N 4. - С. 41-43
31. Монеv, В. Епидемиология на вирусните хеморагични трески в България. Хабил, труд, Стара Загора 1991, 460.
32. Монеv, В. Кримска-Конго хеморагична треска - история, епидемиология, природна огнищност, профилактика и борба. В моногр. "Актуални природно-огнищни инфекции в България", под ред. Л. Ангелов, Пловдив, ИК-ВАП, 2002, 13-40.
33. Мусабаев И. К. - В кн. Руководство по рикетсиозам, гемор. лихорадкам и знцефалитам, "Медицина", Ташкент, 1986, 270-277.

34. Наредба21
35. НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ЗА ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛ НА ВЕКТОРНО-ПРЕДАВАНИ ТРАНСМИСИВНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ ХОРАТА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ, 2014 – 2018 г.
36. Неклюдов М. Ю. - Един случай на хемор. треска, Съвр. мед., 3, 1952, 5, 92-95.
37. Неклюдов М. Ю., К. Бохосян - случаи на хемор. треска в Старозагорско, Съвр. мед., 5, 1954, 2, 112-114.
38. Неклюдов, М. Ю. Един случай на хеморагична треска (Кримска). София, Съвр. Мед., 1952, 5, 92-95
39. Онищенко Г. Г. - Лабор. диагностика вснишки гемор. лихорадки в станице Обливской, ЖМЗИ, 2002 2, 32-36.
40. Онищенко Г. Г., В. И. Ефременко и др. - Эпидемиологические особенности Крмской геморрагиче-ской лихорадки в Ставропольском крае в 1999-2000 г., Журн. Микробиол., 2001, 6: 86-89.
41. Павлов, П., Ст. Сърбова и др. Относно видовия състав на иксодовите кърлежи в околностите на с Искра, Пловдивско. - Изв. Микробиол. И. тут. БАН, XIV, 1962, 38-44.
42. Павловский, Е. Н. Основные положения учения о природной очаговости болезней. В кн. "Руководство по микробиол., клинике и эпидемиологии инфекционх болезней", М., Медицина 1965, т. V, 285-308.
43. Петров С, В. Сербезов, Е. Александров. Особенности в протичането и клиничната картина на Ку-треската, Воен. мед. дело 1970; 1; 15-20.
44. Попиванова Н., Л. Маджарова, Р. Комитова и др. Клиничен полиморфизъм на Ку-треската като спорадично заболяване. Инфектология 1998, 1: 16-18.
45. Предавани с кърлежи инфекции при човека в България, под ред. на В. Сербезов и Т. Кантарджиев, "Изток-Запад", София, 2003, 232 с.
46. Радев М., С. Василенко, Е. Гъбев и др. - Хеморагични трески, МФ, София, 1980, 53-76. Радев М. - в кн. Инфектология, "М. Дринов", София, 2001, 444—450.
47. Сербезов Р., Р. Комитова, И. Христова. Смесени кърлежови инфекции при човека. В кн. Предавани с кърлежи инфекции при човека в България. Изд. "Изток-Запад" 2003. стр. 223-232.
48. Сербезов В., Р. Комитова, В. Войнова, Ку-треска, В: Предавани с кърлежи инфекции при човека в България (под ред. В. Сербезов и Т. Кантарджиев) Изд. Изток-Запад, София, 2003, 100-130 стр.
49. Сербезов, В., И. Христова, Т. Христова, В. Новкиришки и др., Медико-географски аспекти на кърлежовите зоонози в България, в Сб. резюмета Десети конгрес на микробиолозите в България, 9-12 окт., 2002 г. Пловдив, 236 с.
50. Сомов Г. П., Н. Н. Беседнова - Геморрагические лихорадки, "Медицина", Москва 1981, 114, 157. Сърбова, Ст. Крузове на НИЕМ, София, 1957, 1, 21-26.
51. Тихолова М., А. Гоцева, Q-треска-основни клинични прояви. Медицински преглед, 41, 2005, N 4; 16-20.

52. Тихолова М.. Първична атипична пневмония, причинена от инфекция с *Coxiella burnetii*. Наука пулмология. 2008, 1, 9-11.
53. Христова, И. Проучвания върху етиологичната диагностика и разпространението на предаваните с кърлежи и сродни инфекции в България, дисерт., София, 2012.
54. Христова, Т. , В. Новкиришки, Кърлежо-преносими инфекции тежест на проблема, възможности за профилактика и контрол, Бюлетин ДДД, София, 1-4, 2002, 58-62.
55. Христова, Т. Видов състав и териториално разпространение на кърлежите в България. В моногр "Предавани с кърлежи инфекции при човека в България", София, Изд. Изток-Запад, 2003 37-54.
56. Шишманов, Д., Д. Димов, М. Лалов, В. Дачева, В.Сербезов. Съвременното състояние на проблема за рикетсиозния ендокардит с принос на първия случай в България. Върт. бол. 1987; 26: 40-45.
57. Simpson D.H., Knight E., Courtois G., Williams M., Weinbren N., Kibu-Kamusoke J. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolations clinical notes //East African Med. J. - 1967. -Vol. 44, N2. -P.87-92.
58. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Koohpayeh HR, Sharifi-Mood B, Naderi M, Metanat M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in southeast of Iran. M. J Infect. 2006;52:378–82
59. Andersson, L. Bladh, M. Mousavi-Jazi, K.E. Magnusson, A. Lundkvist, O. Haller, et al. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, J Virol, 78 (2004), pp. 4323–4329
60. Angekalis E, Raoult D. Q fever. Vet Microbiol. 2010;140(3-4):297–309.
61. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or reemerging zoonosis? Vet Res. 2005;36(3):327-49.
62. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Lechopier P, Rodolakis A. Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes. Vet Res. 2003;34(4):423-33.
63. Astobiza I, Barandika JF, Ruiz-Fons F, Hurtado A, Povedano I, Juste RA, et al. Four-year evaluation of the effect of vaccination against *Coxiella burnetii* on reduction of animal infection and environmental contamination in a naturally infected dairy sheep flock. Appl Environ Microbiol. 2011;77(20):7405- 7.
64. Athar M.N., Baqai H.Z., Ahmad M. et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002 //Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2003. - Vol. 69, N3. -P.284-287.
65. Berri M, Laroucau K, Rodolakis A. The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. Vet Microbiol. 2000;72(3-4):285-93.
66. Berri M, Rousset E, Champion JL, Russo P, Rodolakis A. Goats may experience reproductive failures and shed *Coxiella burnetii* at two successive parturitions after a Q fever infection. Res Vet Sci. 2007;83(1):47-52.
67. Berri M, Souriau A, Crosby M, Rodolakis A. Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock. Vet Microbiol. 2002;85(1):55-60.

68. Berry D, Good M, Mallowney P, Cromie AR, More SJ. Genetic variation in serological response to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and its association with performance in Irish Holstein-Friesian dairy cows. *Livestock Sci.* 2010;131(1):102-7.
69. Booth T.F., Gould E.A., Nuttali P.A. Structure and morphogenesis of Dugbe virus (Bunyaviridae, Nairovirus) studied by immunogold electron microscopy of ultrathin cryosections // *Virus Res.* 1991. - Vol. 21, N3. - P. 199-212.
70. Bridgen A., Dalrymple D.A., Elliott R.M. Dugbe nairovirus S-segment: correction of published sequence and comparison of five isolates // *Virology.* — 2002. -N2. — P.364-371.
71. Bruggemann L., Geyer W., Serfas O. et al. Classification of yeasts by means of the BDI data bank// *Acta Biotechnol.* 1990. - Vol. 10, N 5. - P.401-410.
72. Burt FJ, Swanepoel R. Molecular epidemiology of African and Asian Crimean-Congo haemorrhagic fever isolates. *Epidemiol Infect.* 2005;133:659–66
73. Drosten C., D. Minnak, P. Emmerich, H. Schmitz, T. Reinicke Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo *J Clin Microbiol*, 40 (2002), pp. 1122–1123
74. Calisher C.H. Family Bunyaviridae // Classification and nomenclature of viruses /Eds. R. I. B. Francki et al. // *Arch. Virol. Suppl.* 1991. - Vol. 2. - P.273-83.
75. Camicas J.L., Cornet J.P., Gonzalez J.P. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Senegal. Latest data on the ecology of the CCHF virus // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* - 1994.-Vol. 87, N 1. P.11-16.
76. Caron F, Meurice JC, Ingrand P, Bourgoin A, Masson P, Roblot P, et al. Acute Q fever pneumonia - A review of 80 hospitalized patients. *Chest.* 1998;114(3):808-13.
77. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus // *Proceed. Soc. Experiment. Biol. a. Med.* 1969. - Vol. 131. -P.233-236.
78. Casals J., Tignor G.H. Neutralization and hemagglutination inhibition tests with Crimean hemorrhagic fever Congo virus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1980. - Vol. 145. - P.960-966.
79. Cash P. Polypeptide synthesis of Dugbe virus, a member of the Nairovirus genus of the Bunyaviridae // *J. Gen. Virol.* 1985. - Vol. 66. - P.141-148.
80. Causey O.R., Kemp G.E., Madbouly M.H. et al. Congo virus from domestic livestock, African hedgehog and arthropods in Nigeria // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* — 1970. Vol. 19, N 5. - P.846-850.
81. Chaillon A, Bind JL, Delaval J, Haguenoer K, Besnier JM, Choutet P. [Epidemiological aspects of human Q fever in Indreet-Loire between 2003 and 2005 and comparison with caprine Q fever]. *Med Mal Infect.* 2008;38(4): 215 -24.
82. Chamberlain R.W. Epidemiology of arthropod-borne Togaviruses: The role of arthropods as hosts and vectors and of vertebrate hosts in natural transmission cycles // *The Togaviruses.* New York: Acad. Press, 1954. - P. 175-228.
83. Christova I, E. Tasseva, J. Nacheva, T. Kovacheva, I. Trifonova, T. Gladnishka, V. Ivanova. Antibody response follow-up after vaccination of humans with Bulgarian Crimean Congo hemorrhagic fever virus vaccine. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences.* 63, 2010,12, 1815–1822. IF 0.219(2010).

84. Christova I., Di Caro A., Papa A., Castilletti C., Andonova L., Kalvatchev N., Papadimitriou E., Carletti F., Mohare E., Capobianchi M., Ippolito G., Rezza, G. (2009) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolate Gotse Delchev nucleoprotein gene, partial cds. GenBank Assos. no. FJ160262
85. Christova I., Di Caro A., Papa A., Castilletti C., Andonova L., Kalvatchev N., Papadimitriou E., Carletti F., Mohare E., Capobianchi M., Ippolito G., Rezza, G. (2009) Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolate Bul2008 nucleoprotein gene, partial cds. GenBank Assos. no. FJ445749 56
86. Clerx J.P., Bishop D.H. Qalyub vims, a member of the newly proposed Nairovirus genus (Bunyaviridae) //Virology. 1981. - Vol. 108. - P.361-372.
87. Clerx J.P., Casals J., Bishop D.H. Structural characteristics of nairoviruses (genus Nairovirus, Bunyaviridae) //J. Gen. Virol. 1981. - Vol. 55, N 1. - P.165-178.
88. Conraths F, Bernard H, Henning K, Kramer M, Neubauer H. Q-Fieber: Zur Situation in Deutschland und den Niederlanden. Tierarztl Umsch. 2010;65:152-9.
89. Council of the European Union. Commission Decision 2008/426/EC of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 18.6.2008:L159:46-90.
90. Crimean Congo haemorrhagic fever, Kosovo //Wkly Epidem. Rec. - 2001. - Vol. 76,N25. -P.189.
91. Crowcroft N., Morgan D., Brown D.W. Viral haemorrhagic fever in Europe -Effective control requires a co-ordinated response //Euro Surveill. 2000. — N 7. -P.31-32.
92. Frangoulidis D., H. Meyer Measures undertaken in the German Armed Forces Field Hospital deployed in Kosovo to contain a potential outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever Mil Med, 170 (2005), pp. 366–369
93. Davis GE, Cox HR. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals, and filtration experiments. Public Health Reports. 1938;53(52):2259-61.
94. De Cremoux R, Rousset E, Touratier A, Audusseau G, Nicollet P, Ribaud D, et al. Assessment of vaccination by a phase I *Coxiella burnetii*-inactivated vaccine in goat herds in clinical Q fever situation. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012;64(1):104-6
95. De Cremoux R, Rousset E, Touratier A, Audusseau G, Nicollet P, Ribaud D, et al. *Coxiella burnetii* vaginal shedding and antibody responses in dairy goat herds in a context of clinical Q fever outbreaks. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012;64(1):120-2.
96. Degallier N., Cornet J.P., Saluzzo J.F. et al. Ecology of tick-borne arboviruses in the Central African Republic //Bull. Soc. Pathol. Exot. 1985. - Vol. 78, N 3. - P. 296-310.
97. Derrick EH. “Q” fever a new fever entity: clinical features, diagnosis, and laboratory investigation. Rev Infect Dis. 1983;5(4):790-800.
98. Dokuzoguz B, Celikbas A, Eren S, Baykam N, Eroglu MN, Ergonul O. Severity scoring index for Crimean Congo hemorrhagic fever virus infection and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. Clin Infect Dis. 2013;57:1270–4

99. Donets M.A., Rezapkin G.V., Ivanov A.P., Tkachenko E.A. Immunosorbent assays for diagnosis of Crimean Congo haemorrhagic fever (CCHF) // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* - 1982. - Vol. 31, N 1. - P. 156-162.
100. Drosten C., Minnak D., Emmerich P. et al. Crimean Congo haemorrhagic fever in Kosovo // *J. Clin. Microbiol.* - 2002. - Vol. 40, N 3. - P. 1122-1123.
101. Dubuc-Forfait C, Rousset E, Champion J-L, Marois M, Dufour P, Zerhaoui E, et al. Demarche d'appréciation du risque d'excretion de *Coxiella burnetii* dans les troupeaux caprins laitiers dans le sud-est de la France. [Approach for *Coxiella burnetii* shedding risk assessment in dairy goat herds in south-east of France]. *Rev Epid San Anim.* 2009;55:117-36.
102. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect.* 2009;58:238–44
103. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical report. Risk Assessment on Q fever, 2010. Stockholm: ECDC.
104. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on Q fever. *EFSA Journal.* 2010;8(5):1595.
105. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Report, .Annual epidemiological report. Emerging and vector-borne diseases, 2014.
106. Bur F.J. t, P.A. Leman, J.F. Smith, R. Swanepoel The use of a reverse transcription-polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever *J Virol Methods*, 70 (1998), pp. 129–137
107. Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B., Swanepoel R. Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992. - Vol. 47, N 3. -P.337-345.
108. Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)., [Investigation of molecular pathogenesis of Q-fever and its application in diagnostics and epidemiology in Germany (Network Q-Fever)]. FLI: 21 Feb 2012].
109. Georgieva G. [Ixodid ticks as vectors of rickettsiae in Bulgaria]. [PhD thesis].Sofia: Military Medical Institute; 1984.
110. Gergova, I. & Kamarinchev, B. Comparison of the prevalence of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus in endemic and non-endemic Bulgarian locations. *J Vector Borne Dis.* 2013. In press. IF 1.177 (2012)
111. Gergova, I. , M. Kunchev, B. Kamarinchev. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus–Tick Survey in Endemic Areas in Bulgaria. *J Med Virol.* 2012. 84:608-614. IF: 2.82 (2011)
112. Gergova, I. I., Kunchev, M. A., Kamarinchev, B. D. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria: seroepidemiological and tick survey in endemic areas. *Supl. to MCIF*, 2011, 4./4:53.
113. Guatteo R, Beaudou F, Berri M, Rodolakis A, Joly A, Seegers H. Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Vet Res.* 2006;37(6):827–33

114. Guatteo R, Seegers H, Joly A, Beaudeau F. Prevention of *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *C. burnetii* inactivated vaccine. *Vaccine*. 2008;26(34):4320-8.
115. Guatteo R, Seegers H, Taurel AF, Joly A, Beaudeau F. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: A critical review. *Vet Microbiol*. 2011;149(1-2):1-16.
116. Hattori S., Kominami M. Региональная информационная служба по здравоохранению //Мицубиси дэнки гихо. 1986. - Vol. 60, N 2. - P. 11-14.
117. Health Council of the Netherlands. Human vaccination against Q fever; first advisory report. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010. The Hague: Health Council of the Netherlands. 2010.
118. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerg Infect Dis*.2001;7(5):789-96.
119. Hellenbrand W, Schöneberg I, Pfaff G, Kramer M, Steng G, Reintjes R, et al. [The relevance of *Coxiella burnetii* infections in animals for Q fever in humans - measures for prevention and control]. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*. 2005;33(1):5-11.
120. Heneberg D., Heneberg N., Celina D. et al. Krimiska hemoragicna groznica u Jugoslavii //Vojnoznanitetski Przeglad. 1968. - N 4. - C. 181-184.
121. Hermans MH, Huijsmans CR, Schellekens JJ, Savelkoul PH, Wever PC.. *Coxiella burnetii* DNA in goat milk after vaccination with Coxevac®. *Vaccine*. 2011;29(15):2653-6.
122. Hildebrandt A, Straube E, Neubauer H, Schmoock G. *Coxiella burnetii* and coinfections in *Ixodes ricinus* ticks in central Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(8):1205-7.
123. Hogema BM, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q fever outbreak in the Netherlands. *Transfusion*. 2012;52(1):144-50.
124. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europa and Africa //J. med. Entomol. 1979. - Vol. 15, N 4. - P.307-417.
125. *Hyalomma marginatum rufipes* ticks // Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1994. - Vol. 50, N6.- P.676-681.
126. Imhauser K. Viruspnemonien: Q-Fieber und Virusgrippe. *KlinWochenschr*. 1949;27(21-22):353-360.
127. Institut de Veille Sanitaire (INVS). Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of France. Paris:INVS.2009. French.
128. Jabbari A, Besharat S, Abbasi A, Moradi A, Kalavi K. Crimean-Congo hemorrhagic fever: case series from a medical center in Golestan Province, northeast of Iran (2004). *Indian J Med Sci*. 2006;60:327-9
129. Kamarinchev B., Kovacheva T., Gergova I., Alexandrov E. and Mekushinov K., Congo-Crimean Hemorrhagic Fever: Spread and Prophylaxis in Bulgaria. 2010. *J Med CBR*. Vol.8 (Feb):330-334.

130. Khan A.S., Maupin G.O., Rollin P.E. et al. An outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994-1995 // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1997. - Vol. 57, N 5. - P.519-525.
131. King LA, Goirand L, Tissot-Dupont H, Giunta B, Giraud C, Colardelle C, et al. Outbreak of Q fever, Florac, southern France, spring 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(4):341-7.
132. Kramer M. Epizootologisch-epidemiologische Untersuchungsprogramme von potentiellen Naturherdinfektionen am Beispiel des Q-Fiebers im Bezirk Suhl. Leipzig, 1990. German.
133. Krauss H, Schmeer N, Schiefer H G. Epidemiology and significance of Q fever in the Federal Republic of Germany. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.*1987;267(1): 42-50.
134. Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. In: Marrie TJ, editors. *The Diseases* vol. 1. Boca Raton: CRC Press; 1990. p. 23–48.
135. Lyytikäinen O, Ziese T, Schwartlander B, Matzdorff P, Kuhnhen C, Burger C, et al. Outbreak of Q fever in Lohra-Rollshausen, Germany, spring 1996. *Euro Surveill.* 1997;2(2): pii=136.
136. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76:443–5.
137. Marriot A.C., Fontenille D., Digoute J.P. et al. First isolation of Congo-Crimean haemorrhagic fever virus in Madagascar // *Ann. Inst. Pasteur. Virol.* 1988. - Vol. 139, N 2. - P.239-241.
138. Marriott A.C., Ward V.X., Higgs S., Nuttall P.A. RNA probes detect nucleotide sequence homology between members of two different nairovirus serogroups // *Virus Res.* 1990.-Vol. 16, N 1.-P.77-81.
139. Martinov S. Contemporary state of the problem Q fever in Bulgaria. *Biotechnol Biotec Eq.* 2007;21(3):353-61.
140. Martinov S. Studies on mastites in sheep, caused by *Coxiella burnetii*. *Biotechnol Biotec Eq.* 2007;21(4):484-90. Hogerwerf L, van den Brom R, Roest HI, Bouma A, Vellema P,
141. Martinov SP. [Studies on some biological, morphological and immunological properties of *Coxiella burnetii*, the state and the peculiarities of the natural and the agricultural foci of Q fever in Bulgaria]. [PhD thesis], Sofia:2006.
142. Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):518-33.
143. Mishra AC, Mehta M, Mourya DT, Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet.* 2011;378:372.
144. Muskens J, Mars MH, Franken P. [Q fever: an overview]. *Tijdschr Diergeneeskd.* 2007;132(23):912-7.
145. Muskens J, van Engelen E, van Maanen C, Bartels C, Lam TJ. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in Dutch dairy herds based on testing bulk tank milk and individual samples by PCR and ELISA. *Vet Rec.* 2011;168(3):79.
146. National Agricultural Biosecurity Centre (NABC):Kansas:NABC. 2010.

147. Ergonul O., A. Celikbas, B. Dokuzoguz, S. Eren, N. Baykam, H. Esener The characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy *Clin Infect Dis*, 39 (2004), pp. 285–289
148. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect*. 2006;52:207–15
149. Panaiotov S, Ciccozzi M, Brankova N, Levterova V, Mitova-Tiholova M, Amicosante M, et al. An outbreak of Q fever in Bulgaria. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45(1):83-6.
150. Panaiotov S, Ciccozzi M, Brankova N, Levterova V, Mitova-Tiholova M, Amicosante M, et al. An outbreak of Q fever in Bulgaria. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45(1):83-6.
151. Papa A., Bino S., Llagami A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001 //*Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2002. - Vol. 21, N8 - P. 603-606.
152. Papa A., Bozovi B., Pavlidou V. et al. Genetic detection and isolation of crimean-congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia //*Emerg. Infect. Dis*. 2002. -N 8. - P.852-854.
153. Pieterse M, et al. Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):379-86.
154. Portyrata D.A., Krichevsky M.I. MICRO-IS: a microbiological database management and analysis system //*Binary Comput. Microbiol*. 1992. - Vol. 4, N 1. -P.31-36.
155. Charrel R.N., H. Attoui, A.M. Butenko, J.C. Clegg, V. Deubel, T.V. Frolova, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe *Clin Microbiol Infect*, 10 (2004), pp. 1040–1055
156. Rehbcek J, Krauss H, Kocianovb E, Kovbcovb E, Hinterberger G, Hanbk P, et al. Studies of the prevalence of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in the foothills of the southern Bavarian Forest, Germany. *Zentralbl Bakteriol*. 1993;278(1):132-8.
157. Rice B.A. Evaluation of online databases and their uses in collection evaluation //*Libr. Trends*. 1985. - Vol. 33, N 3. - P.297-325.
158. Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJ, Akkermans JP, Huisman J, et al. Q fever in the Netherlands: a seroepidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidemiol Infect*. 1987;98(2):211-9.
159. Robert Koch Institute (RKI). Ein Q-Fieber Ausbruch durch eine infizierte Damwildherde. *Epidemiologisches Bulletin* 1997;36:249-250.
160. Rodolakis A. Q Fever in dairy animals. 2009. *Ann N Y Acad Sci*.1166:90-3.
161. Rodriguez L.L., Maupin G.O., Ksiazek T.G. et al. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates // *Amer. J. Trop. Med. Hyg*. 1997. - Vol. 57, N 5. - P.512-518.
162. Roest HI, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, et al. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, *Emerg Infect Dis*. 2011;17(4):668-75.
163. Roest HI, Tilburg JJ, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CH, et al. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect*. 2011;139(1):1-12.

164. Roest HJ, van Gelderen B, Dinkla A, Frangoulidis D, van Zijderveld F, Rebel J, et al. Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PloS One*. 2012;7(11):e48949.
165. Rousset E, Berri M, Durand B, Dufour P, Prigent M, Delcroix T, et al. *Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of Q Fever-induced abortion in dairy goat herds. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(2):428-33.
166. Runge M, Ganter M. Q-Fieber. *J Verbrauch Lebensm*. 2008;3(2):185-9.
167. Karti S.S., Z. Odabasi, V. Korten, M. Yilmaz, M. Sonmez, R. Caylan, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey *Emerg Infect Dis*, 19 (2004), pp. 1379–1384
168. Saksida A, Duh D, Wraber B, Dedushaj I, Ahmeti S, Avsic-Zupanc T. Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1086–93
169. Saluzzo J.F., Aurby P., Aubert H., Digoute J. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Africa. Apropos of case with hemorrhagic manifestation in Mauritania //Bull. Soc. Pathol. Exot. 1985. - Vol. 78, N 2. - P. 164-169.
170. Sanchez A.J., Vincent M.J., Nichol S.T. Characterization of the glycoproteins of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus //J. Virol. 2002. - Vol. 76, N14. - P. 7263-7275.
171. Schimmer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands. *Euro Surveill*. 2009;14(19):pii19210.
172. Schimmer B, Morroy G, Dijkstra F, Schneeberger PM, Weers-Pothoff G, Timen A, et al. Large ongoing Q fever outbreak in the south of The Netherlands. *Euro Surveill*. 2008;13(31)
173. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JH, Bakker J, Schneeberger P, et al. Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiol Infect*. 2012;140(1):27-35.
174. Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, de Bruin A, Schneeberger PM, et al. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q fever outbreak. *BMC Infect Dis*. 2010;10:69.
175. Schneider T, Jahn HU, Steinhoff D, Guschoreck HM, Liesenfeld O, Mater-Behm H, et al. [A Q fever epidemic in Berlin. The epidemiological and clinical aspects]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1993;118(19):689-95.
176. Schulz J, Runge M, Schröder C, Ganter M, Hartung J. [Detection of *Coxiella burnetii* in the air of a sheep barn during shearing]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2005;112(12):470-2.
177. Schulze K, Schwalen A, Klein RM, Thomas L, Leschke M, Strauer BE. [A Q fever pneumonia epidemic in Dusseldorf]. *Pneumologie*. 1996;50(7):469-73
178. Sefranek J., Skvareni M. Maly medicinsky databazovy system //Mech. and Autom. Admin. 1985. - Vol. 25, N 12. - P.466-467.
179. Serbezov V, Kazır J, Novkirishki V, Gatcheva N, Kovacova E, Voynova V. Q Fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(3):388-94.

180. Serbezov V, Kaz̄r J, Novkirishki V, Gatcheva N, Kovbcovb E, Voynova V. Q Fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):388-94.
181. Serbezov V, Shishmanov E, Aleksandrov E, Novkirishki V. [Rickettsioses in Bulgaria and other Balkan countries]. Danov CG, editor. Plovdiv: Christo G. Domov, 1973, p. 223.
182. Seregin S.V., Samokhvalov E.I, Petrova I.D. et al. Genetic characterization of the mRNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains isolated in Russia and Tajikistan // *Virus Genes.* 2004. - Vol. 28, N 2. - P.187-193.
183. Shepherd A.I., Swanepoel R., Leman P.A. et al. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997. — Vol. 81, N 6. -P.1004-1007.
184. Shepherd A.I., Swanepoel R., Shepherd S.P. et al. Antibody to Crimean Congo hemorrhagic fever virus in wild mammals from southern Africa // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* - 1987. - Vol. 36, N1. -P.133-142.
185. Sidi-Boumedine K, Rousset E, Henning K, Ziller M, Niemczuck K, Roest HIJ, et al. Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Q Fever in animals in the European Union. EFSA Scientific Report on question No EFSA-Q-2009-00511, 2010. 48 pp.
186. SIDI-BOUMEDINE K., DUQUESNE V., ROUSSET E., COCHONNEAU D., CUTLER S.J., FRANGOULIDIS D., RODOLAKIS A., ROEST H.J., RUULS R., VAN ROTTERDAM B.,
187. SIDI-BOUMEDINE K., ROUSSET E., HENNING K., ZILLER M., NIEMCZUCK K., ROEST H.I.J. & THIÉRY R. (2010). Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Q-fever in animals in the European Union. EFSA Scientific Report on Question No EFSA-Q-2009-00511., 48 pp.
188. Sidwell R.W., Smee D.F. Viruses of the Bunya- and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control // *Antiviral. Res.* 2003. - Vol. 57, N1-2. — P. 101-111.
189. Simpson D.H., Williams M., Woodall J. Four cases of human infection with the Congo agent // *East African Virus Res. Inst. Rep.* -1965. P.27-28.
190. Siavash Vaziri · Jafar Navabi · Mandana Afsharian · Babak Sayad · Feizollah Mansouri · Alireza Janbakhsh · Keighobad Ghadiri Crimean congo hemorrhagic fever infection simulating thrombotic thrombocytopenic purpura *Indian J. Hematol. Blood Transfus* 24(1):35–38
191. Sprong H, Tijssse-Klasen E, Langelaar M, De Bruin A, Fonville M, Gassner F, et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks after a large outbreak of Q fever. *Zoonoses Public Health.* 2012;59(1):69-75.
192. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: A public health problem in southern France. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):592-6.
193. Stelzner A, Kiupel H, Bergmann V, [Coxiella burnetii and Q fever]. *Z Klin Med.* 1986;41(21):1699-702. German.
194. Sting R, Breitling N, Oehme R, Kimmig P. [The occurrence of *Coxiella burnetii* in sheep and ticks of the genus *Dermacentor* in Baden-Wuerttemberg]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 2004;111(10):390-4.

195. Sting R, Kopp J, Mandl J, Seeh C, Seemann G, Kimmig P, et al. [Coxiella burnetii infections in dairy herds with special regard to infections in men]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2002;115(9-10):360-5.
196. Sting R, Simmert J, Mandl J, Seemann G, Bay F, Müller KF, et al. [Coxiella burnetii infections and infections with bacteria of the genus Chlamydia in dairy cattle]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2000;113(11-12):423-30.
197. Suss J., Schrader C. Tick-borne human pathogenic microorganisms found in Europe and those considered nonpathogenic. Part I // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004. -N 4. - P.392-404.
198. Swanepoel R., Leman P.A., Burt F.I. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // *J. Epidemiol. Infect.* 1998. - Vol. 121, N 2. - P.427-432.
199. Swanepoel R., Struthers J.K., Shepherd A.I. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in South Africa // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1983. - Vol. 32, N 6. - P. 14071415.
200. Tantawi H.H., Shony M.O., Al-Tikriti S.K. Antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in domestic animals in Iraq: a seroepidemiological survey // *Int. J. Zoonoses.* 1980.-Vol. 8, N 2. - P. 115-120.
201. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and prevention of Crimean Congo hemorrhagic fever risks for health care workers. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. *Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective.* Dordrecht (the Netherlands): Springer; 2007. p. 281–94.
202. Thibon M, Villiers V, Souque P, Dautry-Varsat A, Duquesnel R, Ojcius DM. High incidence of Coxiella burnetii markers in a rural population in France. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(5):509-13.
203. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12:722–6.
204. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992;93(4):427-34.
205. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):232-7.
206. Tütüncü EE, Gurbuz Y, Ozturk B, Kuscu F, Sencan I. Crimean Congo haemorrhagic fever, precautions and ribavirin prophylaxis:a case report. *Scand J Infect Dis.* 2009;41:378–80.
207. Van den Brom R, Vellema P. Q fever outbreaks in smallruminants and people in the Netherlands. *Small Ruminant Res.* 2009;86(1-3):74-9.
208. Van der Hoek W, Dijkstra F, Wijers N, Rietveld A, Wijkmans CJ, van Steenberghe JE, et al. [Three years of Q fever in the Netherlands: faster diagnosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1845.
209. Van der Hoek W, Hunink J, Vellema P, Droogers P. Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. *Int J Environ Health Res.* 2011;21(6):441-51.

210. Van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Dijkstra F, Notermans DW, Bom B, Vellema P, et al. Proximity to goat farms and *Coxiella burnetii* seroprevalence among pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(12):2360-3
211. Van der Hoek W. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: risk factors and risk groups [PhD thesis]. Utrecht: Utrecht University; 2012. ISBN: 978-90-6464- 565-5.
212. Van Duynhoven Y, Schimmer B, van Steenbergen J, van der Hoek W.. The story of human Q fever in the Netherlands. Conference One Health in relation to Q fever, in humans and animals.2010 Feb 25 Breda, the Netherlands.
213. Van Steenbergen JE, Morroy G, Groot CA, Ruikes FG, Marcelis JH, Speelman P. [An outbreak of Q fever in The Netherlands-possible link to goats]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(36):1998-2003.
214. Vellema P, van den Brom R, Dercksen D P, Moll L, Roest H J. Research in relation to the approach of Q fever in the Netherlands. Proceedings of Q-fever conference; 2010 Feb; Breda, the Netherlands.
215. VINCENT G. & THIÉRY, R. (2009). A multicentre MLVA and MST typing ring trial for *C. burnetii* genotyping: An approach to standardisation of methods. 5th MedVetNet Annual Scientific Conference. Madrid, Spain.
216. Vorou R, Pierroutsakos IN, Maltezou HC. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:495–500
217. Walsh AL, Morgan D. Identifying hazards, assessing the risks. *Vet Rec.* 2005;157(22):684-7.
218. Werth D, Schmeer N, Müller HP, Karo M, Krauss H. Nachweis von Antikörpern gegen *Chlamydia psittaci* und *Coxiella burnetii* bei Hunden und Katzen: Vergleich zwischen Enzymimmuntest, Immunperoxidase-Technik, Komplement-bindungsreaktion und Agargelpräzipitationstest. [Demonstration of antibodies against *Chlamydia psittaci* and *Coxiella burnetii* in dogs and cats: comparison of the enzyme immunoassay, immunoperoxidase technic, complement fixation test and agar gel precipitation test]. *Zentralbl Veterinarmed B.* 1987;34(3):165-76.
219. Westra SA, Lopes Cardozo E, ten Berg J. [The first cases of Q fever in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1958;102(2):69-72.
220. Wielders CC, Kampschreur LM, Schneeberger PM, Jager MM, Hoepelman AI, Leenders AC, Hermans MH, Wever PC. Early Diagnosis and Treatment of Patients with Symptomatic Acute Q Fever Do Not Prohibit IgG Antibody Responses to *Coxiella burnetii*. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Oct;19(10):1661-6. Epub 2012 Aug 22.
221. Williams R.J., Al-Busaidy S., Mehta F.R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman // *Trop. Med. Int. Health.* 2000. - Vol. 5, N 2. - P.99-106.
222. Wittenbrink MM, Gefeller S, Failing K, Bisping W. [The effect of herd factors and animal factors on the detection of complement-binding antibodies against *Coxiella burnetii* in cattle]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1994;107(6):185-91.
223. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Res Vet Sci.* 2004;77(2): 93-100.

224. Woodall J.P., Williams M.S., Simpson D.I. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part 2 //East African Med. J. 1967. - Vol. 44, N 2. - P. 93-98.
225. Woodall J.P., Williams M.S., Simpson D.I. et al. The Congo group of agents //East African Virus Res. Inst. Rep. 1965. - P.34-36.
226. World Organisation for Animal Health (OIE). 2010 Q fever. In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Paris: OIE; 2010.
227. Yashina L., Petrova I., Seregin S. et al. Genetic variability of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Russia and Central Asia //J. Gen. Virol. 2004. - Vol. 84, Pt 5.-P.1 199-1206.
228. Yen Y.C., Kong L.X., Lee L. et al. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China //Amer. J. Trop. Med. Hyg. -1985. Vol. 34, N 6. - P.1 179-1182.
229. Zeller H.G., Cornet J.P., Camicas J.L. Crimean- Congo hemorrhagic fever virus infection in birds: field investigations in Senegal //Res. Virol. 1994. - Vol. 145, N 2. - P.105-109.
230. Zeller H.G., Cornet J.P., Camicas J.L. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by West African wild ground-feeding birds to
231. Zeller H.G., Karabatsos N., Calisher C.H. Electron microscopic and antigenic studies of uncharacterized viruses that place viruses in the family Bunyaviridae //Arch. Virol. 1989. - Vol. 108, N 2. - P.211-227.