ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ЕКОЛОГИЯ НА ТУЛАРЕМИЯТА В БЪЛГАРИЯ

В. Дойчева

Катедра „Епидемиология", Медицински университет – София

EPIDEMIOLOGY AND ECOLOGY OF TULAREMIA IN BULGARIA

V. Doycheva

Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

Резюме: *Изложена е пълна литературна справка относно епидемиологията, екологията, етиологичната диагностика, клиниката, профилактиката и борбата с туларемията в световен и национален мащаб. Извежда се опитът на страните, в които най-напред са наблюдавани и описани дивите резервоари и огнища на болестта. Посочени са съвременните закономерности, по които се развива разпространението на инфекцията, екологичните ниши, включително ролята на едноклетъчните. Информацията съдържа както класическите, така и съвременните данни за етиологичната диагностика на молекулярнобиологично и молекулярногенетично ниво. Обсъжда се системният характер на заболяването (паразитарната и социалната система) и световните, в това число европейски и национални, тенденции на съвременното разпространение на туларемията. Посочват се и се интерпретират основните стратегически направления за борба с тази особена инфекция, заплашваща с пандемичното си разпространение.*

Ключови думи: *туларемия, природна огнищност, ендемичност, нозоареали, профилактика*

Адрес за кореспонденция: *Доц. д-р Виктория Дойчева, Катедра по епидемиология, СБАЛАГ „Майчин дом", ул. „Здраве" № 2, 1431 София, тел.: 952 03 04*

Summary: *The article presents complete literature review on epidemiology, ecology, etiologic diagnostics, clinics, prevention, and control of tularemia on a local and world scale. The experience of the countries, which have first examined and described the disease wild reservoirs and foci, is drawn. Contemporary regularities under which the infection dissemination develops as well as the ecologic niches including unicellular organism role are reviewed. The proposed information covers both classical and contemporary data on tularemia etiologic diagnostics. Theses on molecular-biologic and molecular-genetic level are described. The systematic nature of tularemia (parasitic and social systems) and world, including European and local, tendencies of present dissemination are discussed. Main strategic guidelines for fighting against this specific infection endangering with its pandemic dissemination are indicated and interpreted.*

Key words: *tularemia, natural focus of infection, endemic rate, noso-areas, prevention*

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Viktoriya Doycheva, MD, Department of Epidemiology, SBALAG "Maychin dom", 2 Zdrave str,. Bg – 1431 Sofia, tel.: 952 03 04*

КРАТКИ ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ ЗА ТУЛАРЕМИЯТА

Туларемията е открита от McCoy през 1909-1910 г. в щата Калифорния (САЩ). При провеждане на изследвания за чума на диви гризачи ученият установява при лалугери (Citellus beecheyi) патоанатомични изменения, подобни на чума, но не успява да изолира причинителя [16]. Той определя това заболяване като чумоподобна инфекция на гризачите. Причинителят на туларемията е изолиран от McCoy и сътрудника му Chapin през 1911-1912 г. По името на областта Туларе, където за пръв път е било открито заболяването, причинителят е бил наречен Bacterium tularense. По-късно Francis изолира туларемийния микроб от болни хора и зайци и по името му бактерията е наречена Francisella tularensis, а заболяването – Tularemia.

ЕТИОЛОГИЯ И ИМУНОЛОГИЯ НА ТУЛАРЕМИЯТА

Причинителят на туларемията – Fr. tularensis е Грам (–), дребна, полиморфна бактерия с различна големина и форма – коковидна и пръчковидна. Разполага се поединично, по двойки или на верижки. Големината на бактерията е около 0,3-0,5 μ. Въз основа на патогеността и на местообитаването се различават два биовара на микроба – Fr. tularensis subsp. tularensis (субтип A) и Fr. tularensis subsp. holarctica (субтип B) [18]. Руски микробиолози описват и трети субтип – Fr. tularensis subsp. mediasiatica. Субтипът holar-

ctica се разделя на три биогрупи, различаващи се по своите биохимични характеристики:

– Биогрупа 1 е чувствителна на еритромицин и други макролиди, подкиселява глюкоза и малтоза, но не и глицерол.

– Биогрупа 2 е резистентна на еритромицин и други макролиди, подкиселява глюкоза и малтоза, но не и глицерол.

– Биогрупа Японика е чувствителна на еритромицин и други макролиди, подкиселява глюкоза, малтоза и глицерол.

Туларемийният микроб се съхранява сравнително дълго във външната среда при ниска температура и висока влажност. В експериментални условия бактерията може да се съхранява във вода при температура 13-15°C до 3 месеца, при 4°C – повече от 4 месеца, а при 20-25°C – до 10-15 дни. Във влажна почва се съхранява 2,5 месеца. Хранителните продукти остават инфектирани дълго време при съхранение на ниски температури. В зърно и слама бактерията се запазва при 0°C за не по-малко от 6 месеца. В трупове на животни микробът се съхранява в зависимост от температурата на околната среда и от степента на изсушаване на материала. Така в органите на умрели от туларемия домашни животни причинителят се съхранява при 0°C повече от 3 месеца. Съвременните дезинфектанти го унищожават бързо – етилов алкохол в концентрация 40-100% за 1 min.

Поради бавния растеж на Fr. tularensis изготвянето на антибиограма изисква използването на специални хранителни среди. Fr. tularensis subsp. holarctica е резистентна на пеницилин, амоксицилин, цефалоспорини, а е чувствителна на стрептомицин, канамицин, гентамицин, тетрациклини, еритромицин [11].

Факторите на патогенността на микроба са слабо познати и все още се изучават. In vitro бактерията е факултативен интрацелуларен патоген, но in vivo често се представя като облигатна интрацелуларна бактерия.

Имунният отговор е предимно клетъчен [15]. Отговорен е за образуването на грануломи поради имунобиологични промени. Бактерията притежава един LPS антиген, който е общ за всички щамове, чиято ендотоксична активност е слаба. Той не индуцира синтез на интерлевкин-1 от фагоцитиращите мононуклеари, а провокира синтез на малки количества TNF и азотен монооксид от макрофагите [10].

Капсулата играе роля за вирулентността на бактерията, като щамове без капсула са по-слабо патогенни. Геномната секвенция на щама SCHU S4 на Fr. tularensis subsp. tularensis е публикувана през 2005 г. Геномът съдържа 1804 гена.

Лабораторната диагностиката на туларемийната инфекция се извършва в специално оборудвани лаборатории, като Fr. tularensis subsp. tularensis има ниво на риск 3, а Fr. tularensis subsp. holarctica – ниво на риск 2 [13].

В течни среди туларемийните бактерии растат бавно, само на повърхността. Затова обикновено се използват твърди хранителни среди – тиогликолатна и средата на McCoy. След културално изследване идентификацията се основава на бактериоскопия, при наличие на цистин или цистеин и преди всичко при аглутинация с антифранцизела серум.

Серологичната диагностика се извършва посредством реакцията аглутинация. Аглутининте се появяват в серума на болния към 7-ия-10-ия ден от началото на болестта. Те се запазват повече от 10 години.

Съвременните методи на диагностика на туларемията са електронната микроскопия, директният ИФМ и PCR.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЕКОСИСТЕМИТЕ, ФОРМИРАЩИ ЕПИДЕМИЧНИЯ ПРОЦЕС ПРИ ТУЛАРЕМИЯТА

Съвременната епидемиология разглежда епидемичния процес като съвкупност от две подсистеми: биологична и социална, което го определя като биосоциален процес [9]. Движещите сили на епидемичния процес са природните и социалните фактори, които водят до изменение в динамиката на инфекциозната заболяемост. При проучване на туларемията се установява тясната връзка между биологичната и социалната екосистема. Появата на инфекцията у нас се обуславя от съчетаването на изключително благоприятни природни и социално-екологични фактори в засегнатите нозоареали.

Заболяването туларемия се среща само в Северното полукълбо. Fr. tularensis subsp. tularensis е разпространена в Северна Америка (САЩ и Канада). Тази бактерия е силно патогенна. Основни резервоари са зайците, катериците, кърлежите.

Fr. tularensis subsp. holarctica е широко разпространена в Европа, Азия и Северна Америка. Тя е с по-слаба патогенност за зайци, а при човека леталитетът не надвишава 5% без лечение. Основни резервоари са мишевидните гризачи, зайците и кърлежите.

Fr. tularensis subsp. mediasiatica е изолирана само в райони на Централна Азия – долините и делтите на реките Амударя, Или и Цу. Патоген-

ността ° е сходна с тази на подтип holarctica, а основни резервоари са дивите зайци и кърлежите [10].

Откриването и разпространението на туларемията е свързано с установяването на болестта и изолирането на причинителя от диви гризачи и хора. Данни за ролята на различните видове животни като резервоари на инфекцията са събрани в миналото в редица страни и особено в САЩ и Русия. Епизоотии са наблюдавани сред водни плъхове, дребни мишевидни гризачи (обикновена полевка, домашна мишка, плъхове и др.), ондатра, сив заек, златист хомяк и др. От безгръбначните животни естествена заразеност е открита при кръвосмучещи членестоноги (кърлежи, бълхи, комари, табануси) [5, 18].

През 1961 г. у нас Н. Готев изолира причинителя на туларемията от умряла ондатра в резервата „Сребърна" [4]. През 1962 г. Н. Купенов и сътр. установяват епизоотия сред ондатри и откриват първите заболявания сред хора [6].

Въз основа на епизоотологичните проучвания и експерименталните изследвания са изяснени редица закономерности за това, как различните видове животни се отнасят към туларемийната инфекция, т.е. тяхната възприемчивост и чувствителност към туларемийната бактерия. Установено е, че туларемията протича остро и смъртоносно при някои видове гризачи – воден плъх, ондатра, обикновена полевка, домашна мишка, сив заек. Друга група животни са възприемчиви към туларемийния микроб, но са по-слабо чувствителни и при заразяване преживяват и изграждат имунитет – сив плъх, черен плъх, лалугер, пор, невестулка, катерица. Трета група животни са слабо възприемчиви и нечувствителни към туларемийната бактерия – хищни бозайници, вълк, лисица, куче, котка, домашни животни.

Туларемийната бактерия може да преживява в свободно живеещи протозои. Скандинавски автори доказват проникване и вътреклетъчно размножаване на Fr. tularensis в Acanthamoeba castellanii [14]. У нас К. Маринов установява вътреклетъчно размножаване на Fr. tularensis при кокултивиране с Acanthamoeba spp. 4422, като жизнеспособността на микроба се запазва над 3 месеца. Установен е и естествен "враг" на туларемийната бактерия – Bdellovibrio bacteriovorus [7]. Това дава основание инфекцията да бъде отнесена към сапронозите.

Основен вектор на туларемийната бактерия са кърлежите от род Dermacentor, и по-специално Dermacentor marginatus. Освен него като преносители на туларемията значение имат: D. andersoni, D. variabilis, I. ricinus [17].

КЛИНИЧНА КАРТИНА НА ТУЛАРЕМИЯТА

В клинико-патологично и епидемиологично отношение се различават следните форми на болестта:

1. Кожно-бубонна – при проникване на причинителя през наранена кожа.
2. Очно-бубонна – при проникване на причинителя през конюнктивата.
3. Ангинозно-бубонна – при заразяване през устата.
4. Абдоминална (чревна).
5. Белодробна.

Клинично се различават следните периоди в протичането на болестта:

1. Начален.
2. Пълен разгар – "разцвет" на бубоните.
3. Обратно развитие.

Най-често срещана е ангинозно-бубонната форма. Съществуват и редки клинични форми – септична, менингеална, миозит и ендокардит.

При проучените у нас болни водеща е ангинозно-бубонната форма – над 90%, което доказва алиментарния път на заразяване [1].

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ТУЛАРЕМИЯТА

Епидемичният процес според Б. Л. Черкаский е "епидемиологична социално-екологична система, осигуряваща съществуването, възпроизвеждането и разпространението на паразитарните видове микроорганизми в социално организирано човешко общество" [9]. Следователно паразитарната и социалната екосистема са основен двигател на епидемичния процес. Изходно място във веригата на епидемичния процес при туларемията заема епизоотичният процес на дивите животни, който се определя от тяхната паразитарна екосистема. Разпространението на туларемията сред тях е ендемично и епизоотично при силно вирулентен щам. Заразяването на човека става само когато той е в непосредствена близост с биоценоза на природните огнища. Епидемичната изява под формата на взривове се определя от елементите на социалната екосистема [12].

Протичането на епидемичния процес при туларемията зависи от състава на резервоарите и преносителите в природното огнище, както и от характера на антропогенните фактори. Според руски автори (Олсуфьев и Майски) съществуват 9 епидемиологични типа заболяемост при туларемията, като водещият фактор в епидемичния процес е този, който определя характера на разпространението на инфекцията, а вследствие на това и клиничната форма на болестта [18].

След откриването на туларемийния микроб в САЩ в нашата страна се появяват съобщения за тази болест – с описания от К. Пашев конюнктивит – cojunctivitis necroticans infectiosa (1914-1916 г.). Втори повод за обсъждане на въпроса за съществуването на туларемията в България е наблюдаваното масово измиране на сивия заек в някои райони на страната (особено в Неврокопско) през 1938 г. Изследвания в тази насока обаче не са правени.

През 1952 г. Д. Рангачев наблюдава и описва клинично като туларемия 6 случая на селскостопански работници от района на Тутракан [8].

През 1961 г. за пръв път в нашата страна е изолирана туларемийната бактерия от сътрудници от ВВМИ, установена е епизоотия сред диви гризачи в резервата „Сребърна" и са наблюдавани заболявания на хора [6]. С това се доказва съществуването на природно огнище от монохостален тип в района на езерото Сребърна. Особеността на това огнище е отсъствието на ирадиация и бързото му затихване след предприетите противоепидемични и санитарно-хигиенни мерки.

В края на 1997 г. у нас се появяват случаи на туларемия първоначално в с. Алдомировци и в гр. Сливница (Софийска област), а по-късно и в редица селища в Пернишка област. Постепенно границите на природното огнище се разширяват и то се разпростира върху около 4000 km^2. До 2006 г. броят на заболелите от туларемия е 288 в 40 населени места. Най-голям брой болни са регистрирани в с. Алдомировци – 62, и с. Мещица – 57. Всички случаи се отбелязват през есенно-зимния период (от ноември до март). Сезонността е типична за ендемичните по отношение на туларемията райони.

Природното огнище се простира в западната част на Краищенско-Средногорската физикогеографска област, като включва районите Нишавско-Борелски (Сливнишки) и Краищенски. Релефът на двата района е хълмисто-ридов, надморската им височина е до 750 m. Климатът е умереноконтинентален, с максимум на валежите през месеците май и юни. И в двата района има водни басейни – блата, язовири, езера. Районите са силно антропогенизирани. Земеделието и животновъдството са основните човешки дейности и в двата района. Отглеждат се домашни животни – кози, овце, крави, птици, при примитивни домашни условия.

През Сливнишкия район преминава трансевропейската магистрала, свързваща Европа с Азия. Тя представлява своеобразен коридор за лесно мигриране на различни животински популации – резервоари и преносители на туларемия, между Сърбия и България [20].

Природно-географските и социално-екологичните условия в двата нозогеографски района, в които се оформиха природни огнища на туларемия, осигуряват оптимални условия за числеността на видовете, известни като резервоари и преносители на инфекцията [5]. Фаунистичната характеристика на двата района показва, че гризачите (с приплод 4-5 пъти годишно) са най-многобройният по вид и численост резервоар на туларемията, от който е изолирана туларемийната бактерия [3, 7]. Друг резервоар са зайците (с приплод 2 пъти годишно). През 1997-98 г. са намерени 6 броя умрели диви зайци в района на гр. Сливница и с. Алдомировци, от които е изолирана туларемийната бактерия.

Преносители на туларемията в двата района са кърлежите. Те осъществяват разпространението на причинителя в биоценоза, откриват се в гнездата на гризачите и зайците, върху домашните животни, т.е. те са основен фактор за пренасяне на инфекцията.

Природно-географските и антропогенните фактори и в двата района са изключително благоприятни за формиране на трайно природно огнище на туларемия и продължително установяване на заболявания.

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ДИАГНОЗА

В Западна България от 1997 г. се установи трайно природно огнище на туларемия.

Заболяването е дълбоко вкоренено и представлява типична форма на природна ендемичност:

– Входна врата при над 90% от заболелите е устата, за което говори и клиничната форма с най-голяма честота – ангинозно-бубонната.

– Причинителят е изолиран и доказан при мишевидни гризачи, диви зайци, във вода. Установени са високи титри на антитела при болните.

– Срещат се голям брой резервоари и преносители на заболяването.

Въз основа на посочените съждения може да се приеме обективно епидемиологичната диагноза туларемия.

БОРБА И ПРЕВЕНЦИЯ НА ТУЛАРЕМИЯТА

За успешното провеждане на противотуларемийните мероприятия основно условие е тяхната комплексност [2]. За целта е необходимо изготвянето на комплексни планове за борба с

туларемията във всеки ензоотичен по отношение на заболяването район. Изготвена е и Национална програма за борба с кърлежовопреносимите инфекции, в която са набелязани мероприятията за епидемиологичен надзор на туларемията.

Комплексните мерки са насочени към:

1. Унищожаване на резервоарите и преносителите на инфекцията – системна дератизация и дезакаризация в районите с туларемия.

2. Отстраняване на факторите за предаване на инфекцията – общосанитарни мероприятия.

3. Намаляване на възприемчивостта към инфекцията чрез ваксинопрофилактика.

4. Запознаване на населението в засегнатите райони със заболяването чрез здравнопросветна дейност.

5. Системно мониториране на информацията за болестта на национално ниво.

След профилактичните и противоепидемичните мероприятия при туларемия важно място заема имунизацията на застрашените контингенти с жива противотуларемийна ваксина с цел създаване на максимална имунна прослойка. Важно мероприятие е запознаването на общопрактикуващите лекари в засегнатите райони с епидемиологията и клиниката на туларемията.

При увеличаване числеността на резервоарите е необходимо рано да се разкрие епизоотията и появата на заболявания сред хората за своевременно предприемане на мерки. При налична епизоотия е необходимо изясняването на нейните граници, както и улов на гризачи за лабораторни изследвания.

Хоспитализацията на болните е необходима, независимо че те не са източник на инфекцията. В стационарни условия могат да се приложат пълен обем лабораторни методи на диагностика и да се осъществи ефективна терапия.

Библиография

1. Бегов, П., Д. Младенова, С. Първанова, А. Ников, Л. Цачев и В. Василев. Диагностика и лечение на ангинозно-бубонна форма на туларемия. – ЕН, **1**, 2004, № 3-4.
2. Вербев, П. Частна приложна епидемиология – първи свитък. С., 1939.
3. Гладнишка, Т., И. Христова и Т. Кантарджиев. Borrelia burgdorferi, Anbaplasma phagocytophian, Francisella tularensis в диви гризачи. – Инфектология, 2004, № 4, 29-31.
4. Готев, Н. Епизоотия сред ондатри в района на езерото Сребърна. – Военномед. дело, 1962, № 4, 2-78.
5. Громашевский, Л. В. О методологических основах учения о заразности инфекциозных болезней. Киев, Госмедиздат, 1960.
6. Купенов, Н., Н. Готев и М. Съмналиев. Природный очаг туляремии в Болгарии. – ЖМЭИ, 1964, № 4, 124-131.
7. Маринов, К. Микробиологично проучване на туларемийно огнище в Западна България. Дисертация, 2006.
8. Рангачев, Д. Заболявания от туларемия в България. Доклад до МНЗ, 1952.
9. Черкаский, Б. Л. Системный подход в эпидемиологии. М., Медицина,1988.
10. Ellis, J. et al. Tularemia. – Clin. Microbiol.Rev., **15**, 2002, 631-646.
11. Enderlin, G. et al. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia. – Clin. Infect. Dis., **19**, 1994, 42-47.
12. Gelman, A. C. The ecology of tularemia. – In: May, J. M. (ed.) Studies in Diseases Ecology. N. Y., Hafner Publishing Company, 1961, 89-108.
13. Guricova, D. First isolation of Francisella tularensis subsp. tularensis in Europe. – Eur. J. Epidemiol., **14**, 1998, 797-802.
14. Johansson, T. et I. Golovliov. Survival and growth of Francisella tularensis in Acanthamoeba castellanii. – Appl. Environ. Microbiol., **69**, 2003, 600-606.
15. Koskela, P. et A. Salminen. Humoral immunity against Francisella tularensis after natural infection. – J. Clin. Microbiol., **22**, 1985, 973-979.
16. McCoy, G. W. et C. W. Chapin. Further observations on a plague-like disease of a rodents with a preliminary note on the causative agent Bacterium tularense. – J. Infect. Dis., **10**, 1912, 61-72.
17. Niebylski, M. L. et al. Characterization of an endosymbiont infecting wood tick, Dermacentor andersoni, as a member of the genus Francisella. – Appl. Environ. Microbiol., **63**, 1997, 3933-3940.
18. Olsufiev, N. G. et G. P. Rudnev. Tularemia. Moskow, Publishing House for Medical Literature, 1960, 459.
19. Olsufiev, N. G. et I. S. Meshcheryakova. Subspecific taxonomy of Francisella tularensis Mc Coy and Chapin 1912. – Int. J. Syst. Bacteriol., **33**, 1983, 872-874.
20. WHO. Tularemia in Kosovo. – Weekly Epidemiol. Rec., **75**, 2000, 133-134.

Постъпила – 16 ноември 2007 г.