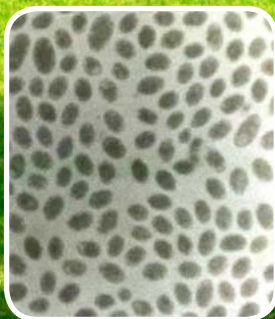
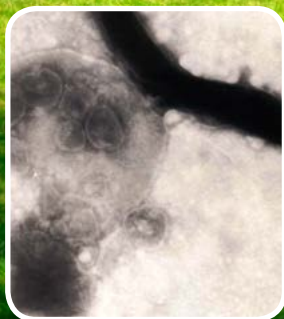


2019

Katarína Schwarzová

**Arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofágy,
streptobacily –
baktérie s patogénnym potenciálom
prenosné na človeka**



PREVEDA

Preveda, 2019

Editori:
Miroslav Ferko,
Pavol Farkaš
ISBN: 978-80-972360-3-8

Arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofágy, streptobacily – baktérie s patogénnym potenciálom prenosné na človeka**Editori**

Ing. Miroslav Ferko, PhD., Ústav pre výskum srdca, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 841 04, Bratislava

Ing. Pavol Farkaš, PhD., Chemický ústav, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 845 38, Bratislava

Autor

RNDr. Katarína Schwarzová, PhD., Mikrobiologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Špitálska 24, 813 72 Bratislava

Recenzenti

Prof. Ing. Ivan Čižnár, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Limbová 12, 833 03 Bratislava
doc. MUDr. Mária Avdičová, PhD., Oddelenie epidemiológie, Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici, Cesta k nemocnici 1, 975 56 Banská Bystrica

MVDr. Marián Prokeš, PhD., Ústav epizootológie a preventívnej veterinárskej medicíny, Katedra epizootológie a parazitológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice

© 2019 Občianske združenie Preveda

ISBN: 978-80-972360-3-8

EDITORIÁL

Spolužitie človeka a zvierat je oddávna obojstranne výhodný barter. V súčasnosti množstvo domácich zvierat a zvierat chovaných ako zdroj potravy človeka násobne prevýšil počtom, ale aj hmotnosťou celé ľudstvo. Zvieratá ako celok však nežijú v izolovanom mikrosvete a preto sú rezervoárom stálych ako aj nedávnych zoonóz. Dnes poznáme približne 500 patogénov od vírusov a baktérií, cez plesne a parazity až po helminty. V modernej dobe dokážeme využívať aktívnu prevenciu, liečbu chorôb či už u zvierat alebo aj u ľudí. Napriek tomu situáciu neustále komplikujú či už zvýšená migrácia ľudí a zvierat, pričom u zvierat je hlavným dôvodom globálna zmena klímy. Ako riešenie všetkých uvedených problémov je nutná interdisciplinárna spolupráca a zapojenie síl množstva vedcov a odborníkov z praxe. Jedným z ohniviek dlhej reťaze je vzdelávanie mládeže ale aj širšej odbornej verejnosti o tejto problematike. Táto monografia má ambíciu prispieť v oblasti baktérií s potenciálom prenosu patogénov na človeka. Monografia svojou komplexnosťou prináša trendový, vysoko cenný pohľad na klinickú symptomatológiu bakteriálnych pôvodcov, ktorá často zostáva etiologicky neobjasnená, čím nadobúda atribút cenného zdroja informácií pre študentov a odborníkov prevažne prírodovedných a lekárske odborov.

Editori

OBSAH

■ PROFIL AUTORA.....	5
■ RECENZIE.....	6
■ Arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofágy, streptobacily – baktérie s patogénnym potenciálom prenosné na človeka.....	8
Úvod.....	8
Abstrakt.....	9
Abstract.....	9
■ ARBOBAKTÉRIE	11
Rod <i>Ehrlichia</i> a <i>Anaplasma</i>	11
Rod <i>Bartonella</i>	15
Rod <i>Borrelia</i>	19
Rod <i>Brucella</i>	26
Rod <i>Coxiella</i>	30
Rod <i>Francisella</i>	33
Rody <i>Rickettsia</i> a <i>Orientia</i>	36
■ VYBRANÉ PATOGENY, PRENÁŠANÉ ZVIERATAMI.....	41
Rod <i>Leptospira</i>	41
Rod <i>Capnocytophaga</i>	44
Rod <i>Streptobacillus</i>	47
■ ZÁVER	49
■ LITERATÚRA.....	50

PROFIL AUTORA

RNDr. Katarína Schwarzová, PhD., pôsobí ako odborný asistent na Mikrobiologickom ústave Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Bratislave, kde sa venuje teoretickej i praktickej výučbe študentov medicíny, ale aj vedecko-výskumnej a diagnostickej činnosti v odbore klinická mikrobiológia. Je riešiteľkou a spoluriešiteľkou viacerých projektov zameraných na izoláciu a charakterizáciu intracelulárnych baktérií prenášaných kliešťami, venuje sa tiež výskumu imunologických a molekulárno-biologických vlastností pôvodcov zoonóz. Jej odborné aktivity sú zamerané na mikrobiologickú diagnostiku *Borrelia burgdorferi*, etiologického agens lymskej boreliózy, s dôrazom na výskum faktorov patogenity pôvodcu tejto antropozoonózy. Je spoluautorkou ôsmich monografií, autorkou a spoluautorkou viac ako 25 vedeckých publikácií, ktoré boli za posledných päť rokov publikované v zahraničných karentových a vedeckých časopisoch, ako aj na domácich a zahraničných vedeckých konferenciách. Vďaka grantu Federácie európskych mikrobiologických spoločností (FEMS) sa zúčastnila odbornej stáže v Institut Pasteur v Paríži. Okrem svojej práce na molekulárnej analýze slovenských kmeňov borélií na tomto pre mikrobiológa tak významnom mieste o výsledkoch svojho výskumu aj prednášala. Je členkou Národnej odbornej vedeckej skupiny pre biologické riziká na Ministerstve pôdohospodárstva a rozvoja vidieka SR (EFSA) a dlhé roky pracovala vo výbore Čs. spoločnosti mikrobiologickej (ČSSM).

RECENZIE

Publikácia RNDr. K. Schwarzovej je spracovaná na vysokej odbornej úrovni. Je venovaná veľmi aktuálnej problematike výskytu nákaz spôsobených patogénnymi mikroorganizmami, ako sú arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofégy, streptobacily, t. j. ako je v názve uvedené – baktérie s patogénnym potenciálom prenosné na človeka. Význam tejto publikácie je najmä v tom, že upozorňuje čitateľa, či už to budú študenti, alebo zdravotnícki odborníci z praxe, na celkom špecifickú skupinu mikroorganizmov, ktoré môžu u človeka vyvolať rôzne klinické formy ochorení bez špecifickej symptomatológie, ktorá by napovedala na etiológiu a klinickú diagnózu. Spomínané mikroorganizmy spôsobujú u človeka rôznorodú klinickú symptomatológiu, často zostávajú etiologicky neobjasnené. A preto je potrebné pri objasňovaní etiológie takýchto stavov siahnuť práve po ich diagnostike, a to najmä u pacientov s pozitívnou epidemiologickou anamnézou. Spracovanú publikáciu podľa jednotlivých etiologických agens s komplexným popisom všetkých dôležitých klinických, diagnostických a epidemiologických atribútov hodnotím ako veľmi užitočnú. Za vysoko prínosné pozitívum publikácie je sprostredkovanie a spracovanie kazuistík vybraných nákaz, ktoré vhodne dopĺňajú obraz ich výskytu a dopadu na zdravie populácie.

Publikácia obsahuje 59 literárnych odkazov (11 domácich a 48 zahraničných), čo dokazuje jednak autorkin vedecký rozhľad v danej problematike, ale zároveň je aj výrazom záujmu vedeckej obce vo svete o uvedené nákazy. Záverom si dovoľujem vysloviť presvedčenie, že publikácia si nájde široký okruh čitateľov z radov odborných medicínskych pracovníkov, ktorí v dennej praxi riešia diferenciálnu diagnostiku prenosných nákaz bez špecifickej symptomatológie.

doc. MUDr. Mária Avdičová, PhD., epidemiológ

Knižná publikácia autorky RNDr. K. Schwarzovej, PhD., *Arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofégy, streptobacily – baktérie s patogenetickým potenciálom prenosné na človeka* predstavuje ucelené dielo. Je zamerané na mikroorganizmy, ktoré len v nedávnej minulosti začali pútať zvýšenú pozornosť mikrobiológov, epidemiológov, infektológov a ostatných odborníkov z oblasti starostlivosti o zdravie človeka. Snaha po poznaní ešte stále pred človekom skrytého života a aktivity mikroorganizmov spolu s kvalitnejšími diagnostickými prostriedkami a metódami boli hnacou silou posilňujúcou toto úsilie. Hoci niektoré z patogénov, ktorým autorka publikácie venuje pozornosť, majú svoju históriu s koreňmi na konci IXX. a začiatku XX. storočia, nevzbudzovali dostatočný záujem ako rizikový faktor ohrozenia zdravia populácie. S prispením nových poznatkov o zmenách ekosystémov obklopujúcich človeka, jeho sociálno-ekonomických pomerov, rozmachu obchodu, transportu, migrácie obyvateľstva a zmien životného štýlu sa začali tieto mikroorganizmy objavovať ako nové patogény, ktoré charakterizoval prívlastok „emergentné“, novo sa objavujúce. Podľa údajov WHO len za obdobie rokov 1975 až 2010 sa objavilo na svete 38 nových patogénov. Ochorenia, ktoré vyvolávajú, patria až v 70 % do kategórie zoonóz. Ako uvádza autorka v predloženej publikácii, v súčasnosti je evidovaných na svete viac než 250 ochorení zoonotickej etiológie. A, samozrejme, tento trend sa nezastavil. Autorka publikácie sa sústreďuje na súčasný stav poznatkov vybranej skupiny týchto mikroorganizmov. Opisuje výskyt, patogénny potenciál, riziká prenosu, možnosti prevencie ochorení, ktoré vyvolávajú. Pritom súčasný stav poznatkov neuzatvára ako finálny, ale ponecháva priestor pre zamyslenie a formuláciu ďalších otázok, ktoré ostávajú stále otvorené a inšpirujúce pre výskumných pracovníkov, tímy a inštitúcie starostlivosti o zdravie človeka. V prvej časti monografie pojednáva autorka o arbobaktériach, pri ktorých úlohu vektora zohrávajú článkonožce. Popri všeobecnej

charakteristike a pohľadu do histórie podáva informácie o ich fyziológii, morfológii, patogenite, aktívnej imunite hostiteľa, epidemiológii, klinických prejavoch, laboratórnej diagnostike, prevencii a terapii. V druhej časti monografie sa potom zaoberá vybranými patogénmi prenášanými zvieratami, konkrétne rodmi *Leptospira*, *Capnocytophaga* a *Streptobacillus*. V nasledujúcich statiach, pri dodržaní štruktúry kapitol ako pri arbo-baktériách, opisuje vlastnosti a aktivity týchto patogénov vo vzťahu k hostiteľskému organizmu, ktorým je človek. Monografia, aj keď zachádza opisom do hĺbky vedeckých poznatkov na molekulovej úrovni, je celkove napísaná jazykom, ktorý ju robí prístupnou aj laickej čitateľskej obci. Tak sa stáva cenným prostriedkom pozdvihujúcim celkovú vedomostnú úroveň o mikroorganizmoch, ktoré sú neodmysliteľnou súčasťou života človeka. Záverom možno konštatovať, že publikácia prichádza k čitateľom v pravý čas a môže tak slúžiť ako cenný zdroj informácií pre študentov ako lekárske, tak aj verejno-zdravotníckych a ošetrovateľských fakúlt, tiež pre vedecko-pedagogických pracovníkov a ostatných odborníkov z oblasti starostlivosti o zdravie človeka.

prof. Ing. Ivan Čižnár, DrSc., mikrobiológ

Zoonózy sú choroby spoločné pre človeka a zviera, alebo prenosné zo zvierat na ľudí a opačne. Význam štúdia pôvodcov zoonóz bol, je a bude mimoriadne dôležitý a stále aktuálny. V období nárastu turizmu a migrácie ľudí či vplyvom klimatických zmien je prenos infekčných agens uľahčený. Výskyt vektorov a rezervoárov pôvodcov infekčných chorôb v nových oblastiach životného prostredia zohráva nezanedbateľnú úlohu v šírení vybraných zoonóz.

Vedecká monografia podáva prehľad o skupine bakteriálnych pôvodcov, ich mikrobiologickej charakteristike, epidemiologických a epizootologických súvislostiach, výskyte, patogenéze, klinickej a laboratórnej diagnostike, terapii a prevencii. Monografia obohatená o originálne vedecké poznatky o baktériách a kazuistike vybraných infekčných chorôb vhodne dopĺňa portfólio odbornej a vedeckej literatúry z oblasti bakteriálnych zoonóz v slovenskom jazyku.

MVDr. Marián Prokeš, PhD., parazitológ

Arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofágy, streptobacily – baktérie s patogénnym potenciálom prenosné na človeka

ÚVOD

Zámerom tejto publikácie je upozorniť na niektoré patogénne mikroorganizmy, ktoré sa prenášajú zo zvierat na človeka často priamym kontaktom, pomocou vektorov, alebo prostredníctvom iných faktorov prenosu. Väčšina z patogénov uvedených v predloženej publikácii sa vyskytuje aj na našom území, často kolujú v prírodných ohniskách, no priebeh ochorenia, ktoré vyvolávajú, sa u nás môže prejavíť v miernejšej forme, ako v iných krajinách sveta. Ide napr. o anaplazmy, ehrlichie, rickettsie, bartonely a pod. Infekčné choroby, na ktorých sa tieto baktérie podieľajú, sa prejavujú širokou škálou často nesprávne rozpoznávaných klinických príznakov. Rovnako laboratórne potvrdenie etiologického agens v klinických vzorkách pacientov nie je bežne dostupné a nie vždy spoľahlivé alebo jednoznačné. Týka sa to predovšetkým baktérií ako anaplazmy, ehrlichie, rickettsie, bartonely, ale aj kapnocytofágy alebo streptobacily. Navyše, prenos spomenutých patogénov môže prebehnúť aj prostredníctvom priameho kontaktu, kontaminovaným aerosólom, alebo príležitostne aj pri diagnostických a terapeutických postupoch, napr. pri transfúzií krvi alebo transplantáciou orgánov. Niektoré uvedené patogény sú obzvlášť nebezpečné, ak sa ako bakteriologické zbrane ocitnú v nesprávnych rukách. Preto sú z hľadiska biologického nebezpečenstva zaradené do tretej, t. j. najrizikovejšej kategórie a patria medzi baktérie využiteľné ako potenciálne biologické zbrane. Takéto patogény s charakterom hromadného šírenia medzi obyvateľmi a s potenciálne vysokou mierou morbidita a mortality sú napr. brucely, coxiely, francisely, orientie a ďalšie. Uvedené patogénne baktérie môžu vyvolať závažné ochorenie nielen u ľudí, ale aj u zvierat. Vzhľadom na možný zoonotický prenos môže výskyt týchto baktérií v konkrétnych lokalitách znamenať vážny problém najmä z hľadiska produkčnej výkonnosti agrosektora a tým aj ekonomiky kraja.

Ambíciou predloženej práce je informovať o takýchto druhoch mikroorganizmov a zvýšiť tak povedomie medzi odbornou verejnosťou, ale aj študentami. Doteraz nemáme na Slovensku veľa podobných publikácií, a to aj napriek tomu, že uvedené mikroorganizmy môžu predstavovať často až smrteľné nebezpečenstvo, ak sa podcení rozpoznanie, prevencia a terapia ochorenia, ktoré vyvolávajú.

Predkladaná publikácia je výsledkom spracovania aktualizovaných a miestami aj originálnych poznatkov, ktorá si môže nájsť svoje uplatnenie v širokom okruhu záujemcov, čím prispeje k hlbšiemu záujmu o tieto patogénne mikroorganizmy.

ABSTRAKT

V niektorých baktériách sa v priebehu evolúcie vyvinul často až sofistikovaný mechanizmus, vďaka ktorému sú schopné unikať imunitnému systému a odolávať fagocytóze (napr. tvorbou cýst, morfológických foriem bez bunkového obalu a pod.). Ich patogenetický potenciál je aj v dnešnej dobe stále nedoriešeným problémom a u človeka môžu vyvolať komplikované a dlhotrvajúce ochorenia končiacie niekedy až smrťou. Sú to mikroorganizmy, ktoré pre svoj rast a rozmnožovanie potrebujú oveľa náročnejšie podmienky ako bežne kultivovateľné patogény, prípadne sú to obligátne intracelulárne baktérie schopné žiť len vo vnútri hostiteľských buniek. V podmienkach in vitro vyžadujú špecifické zloženie kultivačných pôd, ktoré bývajú bohaté na živiny, prítomnosť CO₂ a iné zložky, no i napriek vhodným podmienkam je ich rast väčšinou veľmi pomalý.

Ochorenia, ktoré sú prirodzene prenosné zo stavovcov na človeka či už priamym kontaktom, prostredníctvom vektorov, alebo kontaminovanými potravinami, vodou, kontaktom so životným prostredím a pod., podľa WHO označujeme pojmom „zoonózy“. Živočíchy tak už po celé stáročia zohrávajú zásadnú úlohu pri prenose a udržiavaní mnohých ochorení v prírode. Zoonózy, ktorých je v súčasnosti už viac ako 250, predstavujú veľmi širokú skupinu chorôb, vo väčšine prípadov bakteriálneho, vírusového alebo parazitického pôvodu. Zámerom tejto publikácie bolo zhrnúť doteraz známe poznatky o konkrétnych bakteriálnych patogénoch a lepšou informovanosťou tak prispieť k ochrane zdravia ľudí a domácich zvierat.

Kľúčové slová: baktérie prenosné kliešťami a zvieratami, antropozoonózy, diagnostika, terapia

ABSTRACT

During the evolution, some bacteria have evolved sophisticated mechanisms to escape the immune system and to resist phagocytosis (e.g. by formation of cysts, morphological forms without cell wall, etc.). At the present, their pathogenic potential is still an unresolved problem, and they can cause complicated and long-term illnesses in humans, sometimes lethal. These microorganisms require much more demanding conditions for their growth and reproduction than commonly cultivated pathogens. Some of them are obligate intracellular bacteria able to survive only within the host cells. In the in vitro conditions they require a specific composition of nutrient-rich cultivation soils, the presence of CO₂ and other components, but despite the appropriate conditions their growth is usually very slow.

Diseases that are naturally transmissible from vertebrates to humans through direct contact, by vectors or by contaminated food, water, environmental contact, etc., are according to WHO referred as “zoonoses”. For centuries, animals have played an essential role in the transmission and maintenance of infections in nature. Zoonoses, currently there are more than 250 known, represent a wide range of diseases, in most cases of bacterial, viral or parasitic origin. The aim of this publication is to summarize the already-known knowledge about specific bacterial pathogens and to contribute to the protection of human and animal health by better awareness.

Key words: bacteria transmitted by ticks and animals, anthroozoonoses, diagnosis, treatment

Zoznam používaných skratiek

- ACA – *Acrodermatitis chronica atrophicans*, chronická atrofická dermatitída
- AG – ancestral group, „rodová“ skupina rickettsií
- A. phagocytophilum* – *Anaplasma phagocytophilum*
- ARDS – Acute respiratory distress syndrome, syndróm akútnej respiračnej tiesne
- B. bacilliformis* – *Bartonella bacilliformis*
- B. quintana* – *Bartonella quintana*
- Beps – efektorové proteíny (*Bartonella effector proteins*)
- B. afzelii* – *Borrelia afzelii*
- B. burgdorferi* – *Borrelia burgdorferi*
- B. burgdorferi* s.l. – *Borrelia burgdorferi sensu lato*
- B. burgdorferi* s.s. – *Borrelia burgdorferi sensu stricto*
- B. garinii* – *Borrelia garinii*
- B. recurrentis* – *Borrelia recurrentis*
- B. melitensis* – *Brucella melitensis*
- C. canimorsus* – *Capnocytophaga canimorsus*
- C. burnetii* – *Coxiella burnetii*
- CME – canine monocytic ehrlichiosis, ehrlichioza psov
- CSD – cat scratch disease, choroba z mačacieho poškrabania
- D. marginatus* – *Dermacentor marginatus*
- DEBONEL – Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy, nekrotická lymfadenopatia
- E. chaffeensis* – *Ehrlichia chaffeensis*
- ELISA – enzýmová imunoabsorbentová analýza, enzyme-linked immunosorbent assay
- EM – erythema migrans, kožný erytém, lézia
- EME – equin monocytic ehrlichiosis, monocytárna ehrlichioza koní
- EMLA – *Ehrlichia muris*-like, dočasný názov nového druhu ehrlichie izolovanej z myši (*Ehrlichia muris subsp. muris*) a pacienta (*Ehrlichia muris subsp. eauclairensis*)
- EIA – enzyme immunoassay, enzýmová imunoanalýza, enzymatický imunotest
- F. tularensis* – *Francisella tularensis*
- HEE – human ehrlichiosis ewingii, humánna ehrlichioza, vyvolaná *Ehrlichia ewingii*
- HGA – human granulocytic anaplasmosis, humánna granulocytárna anaplazmóza
- HGE – human granulocytic ehrlichiosis, humánna granulocytárna ehrlichioza
- HIV – human immunodeficiency virus, vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
- HME – human monocytic ehrlichiosis, humánna monocytárna ehrlichioza
- IFA – indirect immunofluorescence assay, nepriama imunofluorescencia
- IgG – imunoglobulín G
- IgM – imunoglobulín M
- I. ricinus* – *Ixodes ricinus*
- kDa – kilodalton
- KFR – komplement fixačná reakcia
- LB – Lymeská borelióza
- L. interrogans* – *Leptospira interrogans*
- LPS – lipopolysacharid
- MALDI TOF – hmotnostná spektrofotometria (matrix assisted laser desorption/ionization)
- MAT – microscopic agglutination test, mikroskopický aglutinačný test
- MIF – mikroimunofluorescenčný test
- MLEE – multilocus enzyme electrophoresis, multi-locusová enzýmová elektroforéza
- Mr. – relatívna molekulová hmotnosť v kDa
- MSF – Mediterranean spotted fever, stredomorská škvrnitá horúčka
- Omp, Osp – outer membrane proteins, proteíny vonkajšej membrány, povrchové proteíny
- O. tsutsugamushi* – *Orientia tsutsugamushi*
- PCR – polymerázová reťazová reakcia
- PHF – Potomac horse fever alebo EME, monocytárna ehrlichioza koní
- p44 – špecifický antigén, proteín (44 kDa)
- RBT – Rose Bengal test, aglutinačný test na dôkaz brucelózy
- RIA – radioimmunoassay, rádioimunoanalýza
- RFLP – restriction fragment length polymorphism
- R. slovaca* – *Rickettsia slovaca*
- rRNA – ribozomálna ribonukleová kyselina
- RMSF – Rocky Mountain spotted fever, horúčka Skalistých hôr, americká kliešťová horúčka
- RTG – röntgenové žiarenie, röntgen
- SFG – spotted fever group, skupina škvrnitých horúčok
- S. moniliformis* – *Streptobacillus moniliformis*
- TG – typhus group, skupina týfusových horúčok
- TIBOLA – Tick-borne lymphadenopathy, kliešťová lymfadenopatia
- TRG – transitional group, „prechodová“ skupina rickettsií
- VlsE – rekombinantný, variabilný povrchový 35 kDa lipoproteín (špecifický pre *B. burgdorferi*)
- WB – Western blot

ARBOBAKTÉRIE

Patogény prenášané článkonožcami (najmä krvicajúcimi článkonožcami z kmeňa *Arthropoda*, triedy *Insecta*) sú známe aj ako arbobaktérie (Gürtler et al., 2009). Medzi najznámejšie arbobaktérie patria zástupcovia rodov *Anaplasma*, *Bartonella*, *Borrelia*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, *Francisella* a *Rickettsia* (Tabuľka 1). Choroby, ktoré tieto baktérie vyvolávajú, je možné zaradiť aj medzi antropozoonózy. Niektoré z tejto skupiny patogénov predstavujú hrozbu aj pre ich možné zneužitie na bioteroristické útoky. Patria sem pôvodcovia tularémie, bruceózy alebo Q-horúčky.

Mnohé z týchto patogénnych baktérií patria do kmeňa *Proteobacteria*. Rody *Bartonella*, *Brucella*, *Orientia* a *Rickettsia* patria do triedy *Alphaproteobacteria*, zástupcovia rodu *Bordetella* sa zaraďujú do triedy *Betaproteobacteria*, rody *Coxiella* a *Francisella* do triedy *Gammaproteobacteria*. Na základe výsledkov molekulárno-biologickej analýzy sa *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Orientia* a *Rickettsia* radia do spoločného radu *Rickettsiales*.

Väčšina arbobaktérií rastie prevažne intracelulárne, borélie však môžu rásť ako intracelulárne, tak aj extracelulárne. Pri prenose prostredníctvom kliešťov vykazujú arbobaktérie sezónny výskyt a sú charakteristické čiastočne zmeneným spektrom antigénov vo vektoroch aj v cicavcoch. Hlavné klinické príznaky majú spoločné a prejavujú sa horúčkou, exantémom, bolesťou hlavy a opuchom lymfatických uzlín, ako aj čiastočne výrazným erytémom v mieste bodnutia. Pri aplikácii terapie je proti väčšine z týchto baktérií voľbou doxycyklín, prípadne chloramfenikol a cefalosporíny. U *F. tularensis* je vhodná aplikácia streptomycínu alebo gentamycínu, doxycyklínu alebo ciprofloxacínu.

V prípade *R. prowazekii* sú chinolóny neúčinné.

Jednotlivé kapitoly obsahujú základné informácie o niektorých rodoch baktérií a radené sú do podkapitol: všeobecná charakteristika, história, fyziológia a štruktúra, patogenita a imunita, epidemiológia, klinické prejavy, laboratórna diagnostika, terapia a prevencia.

Rod *Ehrlichia* a *Anaplasma*

Všeobecná charakteristika

Taxonomicky patria tieto baktérie do triedy *Alphaproteobacteria*, radu *Rickettsiales* (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016). Podľa súčasnej klasifikácie sa do čeľade *Anaplasmataceae* zaraďujú rody *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia* a *Wolbachia*. Baktérie sú prenášané vektorom (*Anaplasma* spp. a *Ehrlichia* spp.) alebo hlístami (*Neorickettsia* spp.), ale aj endosymbiontami bezstavovcov (*Wolbachia* spp.).

Do rodu *Anaplasma* (Tabuľka 2) patria etiologické agens humánnej anaplazmózy, *A. phagocytophilum* (pôvodca HGA), ale predovšetkým patogény zvierat, ako sú *A. centrale*, *A. marginale*, *A. platys*, *A. ovis* a *A. bovis*. Na základe genetickej príbuznosti patria do rodu *Ehrlichia* kliešťami prenosné patogény, z ktorých tri druhy infikujú aj ľudí: *Ehrlichia chaffeensis* (pôvodca HME), *E. ewingii* (pôvodca HEE) a nový druh označovaný ako EMLA (*Ehrlichia muris*-like, *Ehrlichia muris* subsp. *muris* a *Ehrlichia muris* subsp. *euclairensis*). Druhy *E. phagocytophilum*, *E. equi* a *E. canis* (pôvodca CME) spôsobujú aj monocytárnu ehrlichiozu zvierat.

Humánne ochorenia vyvolané druhmi *E. chaffeensis* a *E. ewingii* sú označované ako ehrlichioza,

Tabuľka 1. Prehľad hlavných rodov arbobaktérií a spôsob ich prenosu

Patogén	Prenos					
	Kliešte	Vši	Blchy	Roztoče	Kútočky	Iný
<i>Anaplasma</i>	×					×
<i>Bartonella</i>	×	×	×		×	×
<i>Borrelia</i>	×	×				
<i>Brucella</i>	×					×
<i>Coxiella</i>	×					×
<i>Ehrlichia</i>	×					×
<i>Francisella</i>	×	×	×			×
<i>Orientia</i>		×		×		
<i>Rickettsia</i>	×	×	×	×		

pojmom anaplazmóza sú charakterizované infekcie spôsobené *Anaplasma phagocytophilum*.

Priebežne sa objavujú noví zástupcovia rodov *Ehrlichia* a *Anaplasma*. Napr. mikroorganizmus príbuzný s *E. ruminantium* a známy ako „Panola Mountain *Ehrlichia*“, je patogénom jeleňov v Severnej Amerike. O tomto organizme sa vie len málo, je zaznamenané, že vyvolal humánnu ehrlichiozu v USA. V roku 2010 bol identifikovaný nový druh *Ehrlichia* príbuzný s *E. canis*, ktorý môže vyvolať ochorenie severoamerického dobytku a v roku 2011 bol izolovaný mikroorganizmus u štyroch pacientov s potvrdenou ehrlichiozou v USA, ktorý je príbuzný s *E. muris*. Ďalšie druhy *Ehrlichia* a *Anaplasma* s doteraz neznámou patogenitou u ľudí alebo zvierat sa identifikovali v kliešťoch po celom svete. Niektoré bývalé druhy *Ehrlichia* boli preklasifikované do iných rodov *Anaplasmataceae*. *Neorickettsia risticii* (predtým *Ehrlichia risticii*) spôsobuje infekčnú chorobu koní známu aj ako EME alebo PHF, *N. sennetsu* (predtým *E. sennetsu*) je pôvodcom humánnej horúčky Sennetsu. V r. 2010 sa prvýkrát potvrdila patogenita baktérií *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Jej DNA bola v Európe dokázaná v krvných vzorkách pacientov s horúčkami (Rar & Golovljova, 2011; Bauerfeind et al., 2016).

História

K objaveniu prvého rickettsiálneho patogénu *Anaplasma marginale* viedol v rokoch 1908 – 1909 výskum Arnolda Theilera, ktorý vytvoril základ pre vývoj a aplikáciu účinnej živej vakcíny založenej na použití menej virulentného kmeňa *A. marginale* subsp. *centrale*. *Anaplasma phagocytophilum* bola prvýkrát popísaná v r. 1932 v Škótsku a ochorenie u ľudí bolo identifikované v r. 1990 vo Wisconsi-

ne. Rod *Ehrlichia* nesie meno po nemeckom mikrobiológovi Paulovi Ehrlichovi. Samotný mikroorganizmus bol izolovaný v roku 1925 pod názvom *Rickettsia ruminantium*, neskôr premenovaný na *Ehrlichia ruminantium*. Infekcie domácich zvierat spôsobené rodmi *Anaplasma* a *Ehrlichia* sú známe od začiatku 20. storočia (Bauerfeind et al., 2016).

Fyziológia a štruktúra

Anaplasma a *Ehrlichia* majú podobnú morfológiu, organizáciu genómu a životné cykly. Sú to malé, v priemere 0,2 – 1,0 µm gramnegatívne, obligátne intracelulárne baktérie (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016). Tieto intracelulárne baktérie sa množia vo vnútri vakuoly (morula) v cytoplazme krvných buniek (neutrofily, monocyty, makrofágy a erytrocyty) alebo endotelových buniek. Cieľovými bunkami patogénov sú bunky hemopoetického a lymforetikulárneho systému, najčastejšie granulocyty. Mikroorganizmy rastú vo fagozómoch viazaných na membránu a sú uvoľnené pri lýze bunky. Existujú dve morfológické formy baktérií: malé (0,4 – 0,6 µm) elementárne telieska a väčšie (0,4 – 0,6 µm × 0,7 – 1,9 µm) retikulárne telieska. Predpokladá sa, že retikulárne telieska sú charakteristické pre štádium vegetatívneho vývoja, zatiaľ čo elementárne telieska predstavujú stacionárnu etapu vývoja. Niekoľko dní po infikovaní buniek sa replikujúce elementárne telieska zhlučujú do tzv. morulí, ktoré dosahujú veľkosť až 6 µm a lyzujú infikovanú bunku, baktérie sa uvoľňujú a následne infikujú nové bunky. Moruly týchto patogénov vyzerajú v mikroskope ako intracytoplazmatické inklúzie pripomínajúce moruše a sú tmavomodrej až fialovej farby

Tabuľka 2. Hlavné patogény rodov *Anaplasma* a *Ehrlichia* (Bauerfeind et al., 2016)

Druh	Hostiteľ	Vektor	Choroba
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Prežúvavce, kôň, pes, človek	<i>Ixodes ricinus</i>	HGA, anaplazmóza psov a koní
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Jeleň, pes	<i>Amblyomma americanum</i>	HME, ehrlichioza psov a koní
<i>Ehrlichia ewingii</i>	Pes, človek	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	HEE, ehrlichioza psov
<i>Ehrlichia canis</i>	Pes, človek	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Dermacentor variabilis</i>	CME, ehrlichioza psov
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	Človek	<i>Motolice Stellantchasmus falcatus</i> , <i>Nanophyetus salmincola</i>	Horúčka sennetsu
<i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>	Človek, hlodavce	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Nešpecifické symptómy

(farbenie podľa Giemsa–Romanovského). Zaujímavé je, že niektoré dôležité faktory patogenity, ako sú lipopolysacharidy a peptidoglykán, v bunkovej stene týchto gramnegatívnych baktérií chýbajú. Bunková stena ehrlichii je však bohatá na cholesterol, ktorý využíva z hostiteľskej bunky a môže mať význam vo vzťahu k prežitiu patogénu a jeho prechodu do hostiteľskej bunky (Gürtler et al., 2009; Rar & Golovljova, 2011).

Rody *Ehrlichia* a *Anaplasma* majú jeden cirkulárny chromozóm, relatívne malé genómy (1.2×10^6 – 1.5×10^6 bp), ktoré prešli niekoľkými typmi redukčných evolučných procesov, pretože stratili niektoré gény a vyvinuli si závislosť na hostiteľskej bunke. Ako *Ehrlichia* spp., tak aj *Anaplasma* spp. obsahujú jeden ribozomálny RNA operón. Porovnaním sekvencií *Ehrlichia* a *Anaplasma* so sekvenciami iných baktérií čeľade *Anaplasmataceae* sa zistilo, že väčšina genómov *Ehrlichia* a *Anaplasma* obsahujú gény kódujúce proteíny, ktoré sú zapojené do biosyntézy nukleotidov, vitamínov, ako aj do syntézy bielkovín. Tieto gény sú nevyhnutné pre životne dôležitú aktivitu patogénov. Medzi génmi, ktoré kódujú klasický systém sekrécie typu IV, je *VirB* gén spoločný pre všetky druhy *Ehrlichia* a súvisí so sekréciou toxínov. V súlade s ich životným cyklom sa exprimujú dva rozdielne proteíny s tandemovým opakováním (TRP); TRP120 a TRP47. Proteín TRP47 interaguje s mnohými proteínmi hostiteľskej bunky a podieľa sa na signalizácii buniek, transkripčnej regulácii a pod. *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. canis* a *A. phagocytophilum* majú imunodominantné proteíny vonkajšej membrány zo skupín OMP-1, MSP2, P44. Veľká antigénna variácia týchto proteínov u oboch rodov umožňuje zvýšenú perzistenciu baktérii v hostiteľoch. Význam expresie týchto proteínov v odlišnom prostredí však nie je doteraz známy (Rar & Golovljova, 2011; Luo et al., 2017).

Patogenita a imunita

Životný cyklus týchto baktérií úzko súvisí s prírodnými hostiteľmi, pretože nie sú schopné žiť vo voľnej prírode. Vo väčšine európskych krajín je v priemere 0,4 – 67 % kliešťov infikovaných týmito patogénmi, infikovaná je aj široká škála hostiteľov (divá zver, hlodavce, plazy, vtáky). *Ehrlichia* a *Anaplasma* sa prenášajú kliešťami z čeľade *Ixodidae* (Tabuľka 2). Tieto mikroorganizmy sa zvyčajne udržiavajú v cykloch medzi kliešťami a divými alebo domestikovanými hostiteľmi aj veľmi dlhú dobu. Kliešte môžu byť vektorom aj iných pato-

génov, hlavne borélií a babézií. *Anaplasma* spp. sú v organizme hostiteľa schopné vyvolať pretrvávajúcu infekciu a slúžia ako rezervoáre infekcie. Kliešte prenášajú ehrlichie a anaplazmy častejšie transštádiálne (od larev cez nymfy až po dospelých) ako transovariálne (od vajíčok až po novú generáciu kliešťov). V slinných epiteliálnych bunkách kliešťa prebieha druhý replikačný cyklus baktérii, tieto prenikajú do slinných žliaz a takto infikované kliešte môžu v ďalšom štádiu preniesť infekčné agens na cicavce (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Patogény sa môžu príležitostne preniesť aj inými spôsobmi, napr. pri diagnostických a terapeutických postupoch – infekcia krvou alebo kostnou dreňou (Rar & Golovljova, 2011). *Ehrlichia* a *Anaplasma* sa zriedkavo môžu prenášať transfúziou krvi. Taktiež je možný prenos patogénov transplantáciou orgánov. Známy je tiež prenos perinatálny, ako aj nozokomiálny priamym kontaktom zdravotníckych pracovníkov s krváčajúcimi alebo intubovanými pacientmi. Anaplazmy sa môžu prenášať aj použitím chirurgických nástrojov, nástrojov na tetovanie a ihliel, ktoré neboli pred použitím sterilizované.

Epidemiológia

E. canis a *A. phagocytophilum* sa vyskytujú na celom svete, ich rozšírenie v oblasti sa mení v závislosti od prítomnosti kliešťov (Gürtler et al., 2009). V Európe infikuje *A. phagocytophilum* vo voľnej prírode široké spektrum hostiteľov a patria sem jeleňovití (*Cervus elaphus*), ale hlavne srnec (*Capreolus capreolus*) a kamzík (*Rupicapra rupicapra*), ktoré hrajú významnú úlohu ako rezervoáre patogénu. V Európe infekcia prebieha často asymptomaticky. Najväčší výskyt ochorení je zaznamenaný v Severnej Amerike, kde je hlásených aj niekoľko stoviek prípadov ročne (v USA bývajú úmrtia spájané s oportúnnymi infekciami). U nás sa ochorenie vyskytuje sporadicky, no predpokladá sa, že klinickej aj laboratórnej diagnostike tejto infekcie sa nevenuje dostatočná pozornosť. V roku 2017 neboli na Slovensku hlásené ochorenia na HGA, zistila sa však prítomnosť DNA *A. phagocytophilum* u hospitalizovaného pacienta. Prevalencia *A. phagocytophilum* v kliešťoch cicajúcich na ľuďoch, ako aj u psov, vzrástla oproti minulým rokom na viac než 9 % (Rar & Golovljova, 2011; Antolová et al., 2018).

Klinické prejavy

Ehrlichioza a anaplazmóza majú podobné klinické prejavy, z veľkej časti sú najmä v počiatočných štádiách na nerozoznanie. Charakterizované sú akútnym nástupom nešpecifického febrilného stavu často (hoci nie vždy) sprevádzaného trombocytopéniou, leukopéniou a zvýšenými hladinami pečeneových enzýmov v krvi. Medzi jednotlivými infekciami sú však zásadné rozdiely v príznakoch a závažnosti ochorenia (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

A. phagocytophilum je pôvodca humánnej granulocytárnej anaplazmózy (HGA), predtým známej ako ľudská granulocytárna ehrlichioza (HGE), ale spôsobuje aj anaplazmózu koní a závažné horúčkové choroby psov a mačiek. Názov infekčného agens HGE sa neskôr zjednotil s názvom pôvodcov ehrlichiozy hovädzieho dobytku a koní (*E. phagocytophila* a *E. equi*) do spoločného názvu *A. phagocytophilum* (Rar & Golovljova, 2011). Prejavy HGA sú klinicky variabilné, väčšina pacientov však trpí horúčkami, bolesťami hlavy, svalov a malátnosťou. Menej časté sú bolesť brucha, nevoľnosť, hnačka a kašeľ. Asi u 10 % pacientov sa objavujú vyrážky, meningoencefalitída býva zriedkavá. Bežnejšie sú syndrómy ako ochrnutie kraniálnych nervov, brachiálna plexopatia, demyelinizujúca polyneuropatia a bilaterálna obrna tvárového nervu. Neurologické prejavy však môžu vyplývať aj zo skrížených infekcií (napr. koinfekciou s *Borrelia burgdorferi* s.l.) alebo z oportúnnych infekcií, ktoré sú výsledkom zhoršenej funkcie neutrofilov alebo leukopénie. Ďalšie hlásené komplikácie zahŕňajú akútne zlyhanie obličiek, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), kardiovaskulárny kolaps, krvácanie a syndróm septického alebo toxického šoku. Pacienti s HGA sa môžu zotaviť za 1 – 2 týždne aj bez antibiotík; liečba sa však odporúča vo všetkých prípadoch, pretože niektorí neliečení pacienti môžu mať vážne komplikácie. Miera úmrtnosti u HGA je nižšia ako 1 %, väčšina úmrtí je spôsobená komplikáciami vyvolanými oportúnными infekciami alebo inými súbežnými chorobami. Vo väčšine prípadov je ochorenie bez viditeľných vonkajších príznakov, čo môže sťažiť jeho prípadnú identifikáciu alebo diagnostiku. Pokiaľ sú príznaky prítomné, prejavujú sa po niekoľkých dňoch od prisatia kliešťa, pričom najčastejšie sa priebeh začína bolesťami hlavy. HGA máva menej závažný priebeh ako HME.

Na rozdiel od iných patogénnych ehrlichii bol *E. chaffeensis* identifikovaný ako etiologické agens humánnej monocytárnej ehrlichiozy (HME). HME

bola prvýkrát hlásená v USA v r. 1986 a patrí medzi najrozšírenejšiu život ohrozujúcu infekciu prenášanú kliešťami v USA. Je to zoonóza, ktorá vyvoláva ochorenie s priebehom od mierneho febrilného až po fulminantný stav, charakterizovaný multiorgánovým zlyhaním. Prejavuje sa horúčkami, ktoré trvajú 3 – 7 dní, často však oveľa dlhšie. Sprevádzaná býva bolesťou hlavy a svalov, len v 20 % sa vyskytuje vyrážka. Zväčšené sú uzliny, niekedy pečeň a slezina, objavujú sa bolesti svalov, brucha, horúčka, malátnosť, zvracanie a časté bývajú aj rôzne ochrnutia. Je to ochorenie predovšetkým akútne, niektoré ťažšie prípady, včas neliečené, prechádzajú do chronického stavu a môžu ohrozovať aj život pacienta. Muži ochorejú na túto chorobu častejšie ako ženy. Okrem toho sa môžu v dôsledku imunitnej reakcie zväčšiť lymfatické uzliny a tiež pečeň. Tieto prejavy sa môžu podobáť aj na iné infekčné ochorenia, čo sťažuje presnú diagnostiku a najmä včasné odhalenie choroby, čo je nevyhnutné pre úspešnú liečbu. Inkubačná doba je obvykle od 7 do 14 dní, výnimočne aj viac. Komplikácie môžu nastať u ľudí s oslabenou imunitou, u ľudí bez sleziny a u tehotných žien. V priebehu tehotenstva dochádza k prirodzenému útlmu imunitného systému, čím môže mať infekcia veľmi vážny priebeh s nebezpečenstvom poškodenia plodu. Tehotné ženy by preto v žiadnom prípade nemali podceňovať napadnutie kliešťom. Menej časté príznaky zahŕňajú anorexiu, kašeľ, nevoľnosť, vracanie, hnačku a bolesť brucha. Gastrointestinálne príznaky sú pozorované častejšie u detí ako u dospelých. Kožná vyrážka bola hlásená až u 66 % pediatrických pacientov, ale u menej ako 30 % dospelých. Vyrážka je zvyčajne nepruritická a môže byť makulopapulárna, petechiálna alebo charakterizovaná difúznou erytrodermou. Bežne hlásené abnormality zahŕňajú trombocytopéniu, miernu až stredne ťažkú leukopéniu (najmä lymfopéniu) a zvýšené hladiny pečeneových enzýmov v sére. Niektorí pacienti majú aj anémiu. Infekcie CNS zahŕňajú meningitídy alebo meningoencefalitídy. Medzi ďalšie hlásené komplikácie patria oportúnne infekcie, kardiovaskulárne zlyhanie, myokarditída, dysfunkcia pečene, akútne renálne zlyhanie, intersticiálna pneumónia, syndróm respiračnej tiesne, krvácanie a roztrúsená intravaskulárna koagulopatia, ako aj multisystémové ochorenie podobajúce sa syndrómu toxického šoku alebo septického šoku. Komplikácie, vážne prípady a úmrtia sú pravdepodobnejšie u starších alebo imunokompromitovaných pacientov alebo u ľudí s inými sú-

bežnými ochoreniami, avšak smrteľné prípady boli hlásené aj u predtým zdravých mladých pacientov. Miera úmrtnosti prípadov v hlásených prípadoch HME je približne 2 – 3 % (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016; Rar & Golovljova, 2011).

Klinický prípad bol popísaný u 82-ročného muža, ktorého hospitalizovali pre progresívnu horúčku a vnútorný nepokoj. Pri príjme mal horúčku 39,1 °C a prejavovala sa u neho hypoxia. Röntgenový snímok hrudníka preukázal pľúcny edém s pravdepodobným infiltrátom. Počiatočná diagnóza bola kongestívne srdcové zlyhanie so sprievodnou pneumóniou. Pacient bol preliečený intravenózne ceftriaxonom. Nasledujúci deň mu z pravého ramena odstránili prisatého kliešťa (*Ixodes scapularis*). Vyšetrenia krvi odhalili zvýšenú aspartátaminotransferázu (AST), čo poukazovalo na poškodenie orgánov a progresívnu trombocytopeniu. Periférny náter odhalil intracytoplazmatické inklúzie v granulocytoch, konzistentných s rickettsiálnymi morulami, čo naznačovalo diagnózu humánnej granulocytárnej anaplazmózy (HGA). Pacientovi bol nasadený doxycyklín a do 48 hodín sa úplne zotavil. PCR analýza krvi potvrdila prítomnosť *Anaplasma phagocytophilum*, pričom v odstránenom kliešti sa DNA *A. phagocytophilum* nedokázala (upravené podľa Parkins et al., 2009).

Laboratórna diagnostika

Vzhľadom k podobnosti klinického priebehu sú potrebné diagnostické laboratórne testy, ktoré spoľahlivo detegujú a odlišujú pôvodcov infekcie. Súčasťou diagnostiky je vyšetrenie krvného náteru na prítomnosť morúl. Používa sa farbenie podľa Giemsu alebo podľa Wrighta, neprítomnosť morúl však nevylučuje ochorenie. Mikroskopická detekcia morúl v nátere umožňuje prvotné rozlíšenie medzi anaplasmou a ehrlichiou. *Anaplasma* prednostne infikuje neutrofile, kým *Ehrlichia* prevažne monocity. Analýza krvného náteru je však málo citlivá. V krvnom obraze možno tiež zistiť aj príznaky anémie, prípadne sa môžu vyskytnúť zvýšené hodnoty pečeňových testov. Baktérie je možné kultivovať na bunkách HL-60, táto metóda je však veľmi náročná a pri bežnom vyšetrení sa prakticky nepoužíva. Výhodou PCR detekcie je senzitivita a špecifickosť v prvotnej fáze ochorenia (Gürtler et al., 2009; Rar & Golovljova, 2011). Na dôkaz protilátok tried IgM a IgG sa používajú metódy IFA, ELISA, prípadne imunoblott na detekciu špecifického antigénu p44. Skrížené reakcie medzi baktériami rodu *Anaplasma*, *Ehrlichia* a *Neorickettsia* môžu komplikovať definitívnu identifikáciu patogénov (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Terapia a prevencia

V súčasnej dobe sa na terapiu infekcií vyvolaných rodmi *Anaplasma*, *Ehrlichia* a *Neorickettsia* využívajú predovšetkým doxycyklín, tetracyklín a rifampicín (Parkins et al., 2009). Odpoveď na liečbu je rýchla a obvykle sa prejaví v priebehu 24 až 48 hodín. Doba užívania antibiotík sa pohybuje v rozmedzí od 5 až do 14 dní. Výhodnejšia je liečba doxycyklínom, vhodná je aj pre deti mladšie ako 8 rokov. Rifampicín sa odporúča pacientom, ktorí sú na predošlé antibiotiká alergickí, vhodnejší je aj pre tehotné ženy. Použitie penicilínových (beta-laktámových) alebo makrolidových antibiotík je neúčinné. Pre správne určenie diagnózy a voľbu účinnej liečby je vyšetrenie kliešťa na prítomnosť patogénov dôležité.

Najúčinnejšou prevenciou je zamedziť kontaktu s kliešťami. Je treba dávať si pozor v ohniskách s častým výskytom kliešťov, čo sú najmä lesy a lúky. V biotopoch s kliešťami by sa mali nosiť košeľe a nohavice svetlej farby (kliešte sú ľahšie viditeľné) a dobrá obuv. Profylaktická antibiotická liečba sa neodporúča, pretože riziko infekcie je relatívne nízke a antibiotiká môžu mať nepriaznivé účinky (vrátane vývoja rezistencie voči antibiotikám). Proti ehrlichioze alebo anaplazmóze neexistuje vakcína (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Rod *Bartonella*

Všeobecná charakteristika

Baktérie rodu *Bartonella* patria do čeľade *Bartonellaceae*, triedy *Alphaproteobacteria*, radu *Rhizobiales*, sú príbuzné brucelám. V súčasnosti je známych viac ako 35 druhov, z ktorých najmenej 13 druhov sú humánne patogény (Bauerfeind et al., 2016; Jacomo et al., 2002) (Tabuľka 3).

História

Prvé zmienky o bartoneloze ako infekčnej vyčerpávajúcej chorobe, ktorú sprevádzal výsev bradavic, pochádzajú od Pedra Pizarra z r. 1571 (Jacomo et al., 2002). Rod *Bartonella* bol pomenovaný po peruánskom lekárovi a mikrobiológovi Albertovi L. Bartonovi, ktorý v roku 1909 objavil pôvodcu bartonelozy, *Bartonella bacilliformis* (Gürtler et al., 2009).

Až do roku 1993 bola *B. bacilliformis* jediným známym druhom rodu *Bartonella*. Vďaka analýze génu 16S rRNA došlo k reorganizácii rodu.

Tabuľka 3. Hlavné druhy zástupcov rodu *Bartonella* pre človeka patogénne, podmienené patogénne a nepatogénne (upravené podľa: Bauerfeind et al., 2016)

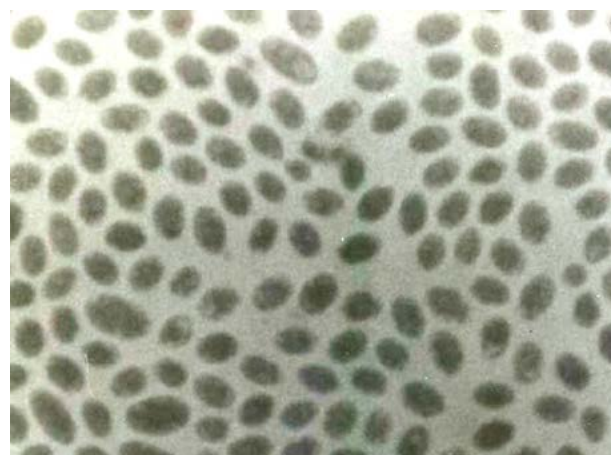
Patogénne druhy	Podmienečne patogénne druhy	Nepatogénne druhy
<i>B. bacilliformis</i>	<i>B. elizabethae</i>	<i>B. australis</i>
<i>B. quintana</i>	<i>B. alsatica</i>	<i>B. birtlesii</i>
<i>B. henselae</i>	<i>B. koehlerae</i>	<i>B. capreoli</i>
	<i>B. clarridgeiae</i>	<i>B. chomelii</i>
	<i>B. grahamii</i>	<i>B. doshiae</i>
	<i>B. rochalimae</i>	<i>B. peromysci</i>
	<i>B. tamiae</i>	<i>B. phoceensis</i>
	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	<i>B. rattimassiliensis</i>
	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	<i>B. schoenbuchensis</i>
		<i>B. talpae</i>
		<i>B. taylorii</i>
		<i>B. tribocorum</i>
		<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i>

Pôvodne sa druh *Rochalimaea quintana* (neskôr *Rickettsia quintana*) odlišoval od ostatných rickettsií schopnosťou rásť na umelých živných médiách a aj vďaka genetickej odlišnosti sa rod *Rochalimaea* začlenil k *B. bacilliformis*. Využitím moderných metód molekulárnej biológie sa k rodu pričlenili aj ďalšie dva druhy rodu *Grahamella*, ako aj tri druhy ďalších novoobjavených mikroorganizmov a vznikol tak rod *Bartonella* (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Fyziológia a štruktúra

Bartonely sú gramnegatívne, mikroaerofilné, mierne zakrivené paličky ($0,3 - 0,5 \mu\text{m} \times 1,0 - 1,7 \mu\text{m}$). Sú fakultatívne intracelulárne, oxidáza negatívne, farbja sa podľa Giemsu do modra až červenofialova. Genóm jednotlivých druhov bartonel má $1,6 - 2,0 \times 10^6$ básových párov s obsahom 39 – 41 % guanín-cytozínových párov. Bartonely neobsahujú plazmidy, ale majú profágy, ktoré sú schopné sprostredkovať medzidruhovú výmenu genetického materiálu. Rastú na médiách obsahujúcich krv (králičiu, ovčiu, ľudskú, konskú) alebo hemín a v prítomnosti 5 – 10 % CO_2 . Rastú pomaly a v malých kolóniách po dobu 9–40 dní. *Bartonella quintana* vyžaduje pre rozmnožovanie prítomnosť hemínu a ako zdroj energie uprednostňuje sukcinát, pyruvát, glutamát alebo glutamín, nie však glukózu. Môže sa rozmnožovať intracelulárne v ľudských endotelových a epitelových bunkách, hoci pôvodne sa jej prisudzovala iba epicelulárna lokalizácia. *B. henselae* sa množí v ľudských epitelových bunkách, vo Vero bunkách (Obrázok 1) a v mačacích erytrocytoch. *B. bacilliformis* sa v ľud-

ských erytrocytoch množí a lyzuje ich. Má unipolárny bičík a od iných bartonel sa líši tiež obsahom mastných kyselín a menšími kolóniami na krvnom agare. Na rozmnožovanie vyžaduje nižšiu teplotu ($25 - 28^\circ\text{C}$) ako iné bartonely ($34 - 37^\circ\text{C}$) a nevyžaduje prítomnosť 5 % CO_2 (Bauerfeind et al., 2016; Liu, 2011; Murray et al., 2016).



Obrázok 1. Bunková monovrstva Vero buniek (bunky izolované z opičích obličiek), elektrónová mikroskopia, zväčšenie 1500x.

Patogenita a imunita

Výskumy ukázali, že bartonely obsahujú veľké množstvo faktorov patogenity, ktoré modulujú odpoveď napadnutých buniek. Rozhodujúcim faktorom patogenity u bartonel je adhézia k hosťateľským bunkám (Gürtler et al., 2009). Adhezíny sprostredkovávajú aj naprogramovanie hosťateľskej bunky. Pre adhéziu sú významné napr. tzv. Trw – konjugčné systémy bartonel, ktoré v hos-

titelovi umožňujú špecifickú prilnavosť k erytrocytom. Ďalšími potenciálnymi adhezínmi sú vláknité hemagglutíniny a proteíny vonkajšej membrány. Infekčný proces bartonel je podporovaný aj efektorovými proteínmi „Beps“, ktoré sú transportované do hostiteľských buniek pomocou sekrečného systému IV. typu (VirB/D4 T4SS). Patogén okrem erytrocytov napáda aj endotelové bunky, monocyty, makrofágy a dendritické bunky. Fimbrie u *B. henselae* a v menšej miere aj v prípade *B. quintana* umožňujú baktériám ich adhérenciu a prienik do buniek (erytrocyty, endotelové bunky). Následne sú baktérie vyplavené do krvného riečišťa, kde napádajú erytrocyty a vzniká typická intraerytrocytárna bakteriémia. *B. bacilliformis* a *B. henselae* môžu stimulovať proliferáciu endotelových buniek a vyvolávať angiogénu, čo môže vysvetľovať patogenézu niektorých príznakov bartonelovej infekcie (napr. angiomatóza, verruga peruana). *B. henselae* a v menšej miere aj *B. quintana* (pôvodne *Rickettsia quintana*, neskôr *Rochalimaea quintana*) sú schopné pohybu pomocou fimbrií, ktoré majú dôležitú funkciu v bunkovej adhérencii. U ďalších dvoch druhov, *B. bacilliformis* a *B. clarridgeiae*,

sa dokázala prítomnosť bičíkov (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Epidemiológia

Ochorenia spôsobené bartonelami zaraďujeme do skupiny nových a znovu sa objavujúcich ochorení. Okrem endemického výskytu Carriónovej choroby sú infekcie evidované na celom svete (Tabuľka 4). Choroba z mačacieho poškrabania je relatívne bežne sa vyskytujúce ochorenie. Ročne je zaznamenaných viac ako 2000 hospitalizácií súvisiacich s touto diagnózou. Incidencia ochorenia sa odhaduje na 9,3 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. V bežnej populácii sa séropozitivita proti bartonelám pohybuje medzi 3,1 – 61,6 % v závislosti od krajiny výskytu (Klement et al., 2011; Bauerfeind et al., 2016). Na Slovensku sú informácie o výskyte bartonel pomerne zriedkavé. Nedávnym výskumom sa zistila prevalencia bartonel u cca 65 % hlodavcov (o. i. aj u krtkov), pričom sa identifikovali druhy *B. taylorii*, *B. rochalimae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii* a *Bartonella* sp. wbs11 (Špitalská et al., 2017; Antalová et al., 2018).

Tabuľka 4. Prehľad druhov rodu *Bartonella* a ich klinických príznakov (upravené podľa Bauerfeind et al., 2016)

Pôvodcovia antropozoonózy	Vektor	Rezervoár	Ochorenie	Výskyt
<i>B. bacilliformis</i>	<i>Lutzomyia</i> spp. (kútovky)	Človek	Horúčka Oroya	J. Amerika
<i>B. quintana</i>	<i>Pediculus humanus humanus</i> (voš šatová)	Človek	Zákopová horúčka	J. Amerika, USA
			Volynská horúčka	Európa, Afrika
Pôvodcovia zoonózy – výber	Vektor	Rezervoár	Ochorenie	Výskyt
<i>B. henselae</i>	<i>Ctenocephalides felis</i> (blcha mačacia), kliešte	Mačka, pes	CSD, bakteriémia	Európa, USA,
			Endokarditída, angiomatóza	J. Amerika, Ázia
			Pelióza	Afrika
<i>B. clarridgeiae</i>	<i>Ctenocephalides felis</i> (blcha mačacia)	Mačka, pes	CSD, endokarditída	Európa, USA, Ázia
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	<i>Pulex</i> spp. (blcha)	Pes	Horúčka, myokarditída	Európa, USA
<i>B. elizabethae</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i> (blcha morová)	Potkan, pes	Bakteriémia, endokarditída	Európa, USA
<i>B. doshiae</i>	Voš	Potkan	CSD	Európa
<i>B. grahamii</i>	<i>Ctenophthalmus nobilis</i> (blcha)	Myš, hraboš	Neuroretinitída	Európa, Ázia, Kanada
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	<i>Pulex</i> spp. (blcha)	Myš	Horúčka, bakteriémia	Európa, USA

Bartonely infikujú široké spektrum cicavcov (vrátane človeka), ktoré sa kontaminujú trusom blch. Infikované mačky sú väčšinou bez klinických príznakov ochorenia. Približne 70 – 90 % prípadov ochorenia sa vyskytne na jeseň a v skorých zimných mesiacoch. Patogén sa do ľudského organizmu dostane najmä pri poškrabaní infikovanou mačkou (viac ako v 90 % prípadov), po uhryznutí psom, alebo po poranení ostrými predmetmi (napr. klince, hroty, črepiny, triesky) (Klement et al., 2011).

Klinické prejavy

U ľudí aj zvierat vyvolávajú zástupcovia rodu *Bartonella* široké spektrum infekčných ochorení. Infekcia sa u človeka najčastejšie prejavuje opakujúcimi sa horúčkami a angioproliferatívnymi léziami.

Medzi humánne bartonelózy patrí Carriónova choroba (horúčka Oroya alebo *verrua peruana*), bacilárna angiomatóza, bacilárna pelióza (*peliosis hepatis*, *peliosis lienis*), choroba z mačacieho poškrabania (felinóza, CSD), chronická bakteriémia, endokarditída a neurologické ochorenia. Podľa lokalizácie patologických prejavov sa bartonelózy rozdeľujú na 2 skupiny. Medzi extrakutánne infekcie bartonelózy patria lymfadenitídy (najčastejšia je CSD), pelióza (*peliosis hepatis*, *peliosis lienis*) a zriedkavé meningitídy, prípadne endokarditídy. Druhou skupinou ochorení sú kožné infekcie, najmä bacilárna angiomatóza a endemická *verrua peruana*, „peruánske bradavice“ (Bauerfeind et al., 2016; Jacomo et al., 2002; Murray et al., 2016).

B. bacilliformis je pôvodcom Carriónovej choroby (horúčka Oroya). Je to endemická choroba v Peru pomenovaná po peruánskom meste Oroya (Jacomo et al., 2002). V snahe potvrdiť pôvodcu infekcie zomrel v r. 1885 na horúčku Oroya študent medicíny D. Carrión po tom, čo sa vedome infikoval z kožných lézií pacientov s *verrua peruana*. Ide o dvojfázové ochorenie. Akútne štádium sa prejavuje ako ťažká, život ohrozujúca hemolytická bakteriémia s horúčkou a anémiou. Prítomné sú lymfadenopatia, petéchie, trombocytopénia, prípadne aj meningoencefalitída s delirantnými stavmi a kŕčmi, dyspnoe a prejavmi orgánovej ischémie. Táto fáza ochorenia končí po vytvorení humorálnej imunity. Letalita v prvej fáze Carriónovej choroby je od 10–40 %. U neliečených pacientov ochorenie prechádza do chronického vazoproliferatívneho štádia označovaného ako *verrua peruana*, kedy dominujú vaskulárne kožné proliferatívne zmeny

a vznikajú krvácajúce lézie podobné hemangiómu. Okrem endemického výskytu v andských údoliach sa podobná infekcia sporadicky vyskytuje v USA, Pakistane, Thajsku a v Sudáne. Jediným známym rezervoárom tohoto agensu je človek a vektorom prenosu je kútočka z rodu *Lutzomyia* (Jacomo et al., 2002).

B. quintana je pôvodcom zákopovej (volynskej) horúčky. Názov ochorenia pochádza z obdobia 1. svetovej vojny, kedy sa vyskytovala u vojakov počas zákopových bojov. Ochorenie sa prenáša všou šatovou a prejavuje sa náhlou horúčkou do 40 °C, triaškou, silnými bolesťami hlavy, bolesťami krížov a dlhých kostí a s makulárnou vyrážkou. Horúčka sa môže opakovať zvyčajne v 5-dňových intervaloch („quintana“). Väčšina pacientov úplne vyzdravie po 5 – 6 týždňoch, u niektorých sa objaví opakovaný relaps. Aj keď zákopová horúčka nekončí smrťou infikovaného človeka, môže mať závažný priebeh. Infekcia sa sporadicky objavila vo forme epidémií v 1. a 2. svetovej vojne. Endemicky sa vyskytuje v oblastiach východnej Európy, severnej Afriky a Etiópie (Jacomo et al., 2002).

U pacientov s imunodeficitom (napr. HIV-pozitívnych) vyvoláva *B. quintana* rekurentné horúčky s bakteriémiou, ktorá môže viesť k endokarditíde alebo k vaskulárnemu proliferatívnemu ochoreniu kože, subkutánneho tkaniva alebo kostí (bacilárna angiomatóza). Kožné lézie majú charakter 2 – 3 cm veľkých červených papúl až nodúl, ktoré pripomínajú hemangiómy. Môže sa jednať o solitérnu léziu, ale častejšie sú lézie mnohopočetné (až niekoľko sto lézií). Sú bolestivé a tvoria sa kdekoľvek na tele. Podobné prejavy vznikajú aj na sliznici dutiny ústnej.

V súčasnosti sa prípady infekcií vyvolaných *B. quintana* s horúčkou a bakteriémiou vyskytujú hlavne u bezdomovcov a alkoholikov v mestách („urban trench fever“) (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Choroba z mačacieho poškrabania (CSD), alebo aj Teenyho choroba, inokulačná lymforetikulóza, subakútna regionálna lymfadenitída, je zvyčajne benígna infekčná choroba, ktorú vyvoláva *B. henselae*. Najčastejšie sa vyskytuje u detí po poškrabaní alebo pohryznutí mačkou. U typicky prebiehajúceho ochorenia trvá inkubačný čas od 3 – 12 dní. Charakteristickým znakom je zdurenie regionálnych lymfatických uzlín (na hlave a šíji, v podpazuší a na slabkách), ktoré sú tvrdé a niekedy hnisajú. V mieste inokulácie sa objavuje jedna alebo viaceré kožné papuly, vezikuly alebo pustuly. Primárna

lézia pretrváva 1 – 3 týždne, potom ustúpi a objaví sa ohraničená lymfadenopatia. V prevažnej väčšine prípadov je lymfadenopatia charakteristicky najvýraznejším prejavom a zvyčajne i symptómom, ktorý urýchľuje stanovenie diagnózy. Primárne postihuje axilárne uzly, často postupuje od krčnej oblasti do oblasti slabín. Lymfatické uzliny sú často bolestivé a hnisajú (v 25 – 30 % prípadov). Choroba z mačacieho poškriabania spontánne vymizne aj bez liečby antibiotikami. Je to ochorenie s výbornou prognózou, dokonca aj u pacientov s veľmi silným prejavom. Medzi zdravými jedincami sa stav spontánne zlepši v priebehu 2 – 5 mesiacov. Trvalé následky sú zriedkavé. U imunosuprimovaných jedincov môže v určitých prípadoch infekcia prebiehať ako život ohrozujúce ochorenie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže rozvinúť pneumónia, encefalitída, hepatitída. Jeden zo vzácných prejavov tejto infekcie (v 5 – 6 % prípadov) vyústi do Parinaudovho okuloglandulárneho syndrómu charakterizovaného granulomatóznou konjunktivitídou a lymfadenitídou (Bauerfeind et al., 2016; Jacomo et al., 2002; Murray et al., 2016).

Štrnásťročná pacientka žijúca na vidieku bola v častom kontakte s mačkou, psom aj králikmi. Pri hre so zvieratami ju poškriabalo mačiatko na ľavej ruke. Po piatich dňoch sa jej na ruke vytvoril výrazný opuch a erytém s palpačne bolestivou lymfatickou uzlinou veľkosti 2 cm × 2 cm. Vzhľadom na anamnézu bola zvažovaná aj choroba z mačacieho poškriabania – felinóza. Po excízii uzliny pacientka podstúpila chirurgickú drenáž, evakuáciu hnisu, výplach rany a taktiež liečbu doxycyklinom. Následne bola prepustená do domácej starostlivosti. Infekcia baktériou *Bartonella henselae* bola potvrdená kontrolným sérologickým vyšetrením (upravené podľa: Mihál et al., 2015).

Laboratórna diagnostika

Laboratórna diagnostika bartonelózy sa opiera predovšetkým o priamy dôkaz pôvodcu, histopatologické vyšetrenie a sérologické vyšetrovacie metódy. Z metód priameho dôkazu sú vhodné predovšetkým molekulárno-biologické analýzy. Analýzou PCR je možné dokázať prítomnosť bartonel v klinickom materiáli, ale slúži aj na rozlíšenie jednotlivých druhov rodu *Bartonella*. Pri izolácii bartonel treba myslieť na rozdielne rastové nároky jednotlivých druhov, ako aj na rôzne metódy odberu materiálu. Pri prvotnej izolácii trvá kultivácia 15 – 45 dní. Bartonely je možné izolovať aj na bunkových kultúrach, prípadne sa kultivuje bioptický materiál spolu s bunkovými kultúrami. V klinickom

materiáli sa baktérie rozlišujú aj pomocou špecifických protilátok s využitím imunofluorescenčnej metódy. Histopatologickým vyšetrením je možné analyzovať vzorky kože, lymfatických uzlín alebo vnútorných orgánov. Sérologická diagnostika nie je v prípade dôkazu bartonel v sére pacienta veľmi spoľahlivá, pretože pre výskyt skrížených reakcií s chlamýdiami, koxielami, ale aj pre skrížené reakcie antigénov jednotlivých izolátov bartonel, sa môžu vyskytovať falošné negatívne/pozitívne výsledky (Klement et al., 2011; Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Terapia a prevencia

Pri liečbe bartonelózy sa používajú beta-laktámy, aminoglykozidy, makrolidy, tetracyklíny a rifampicíny (Gürtler et al., 2009). Najvhodnejšie sú antibiotiká, ktoré prenikajú do buniek a dosahujú v nich vysoké koncentrácie. Pri liečbe choroby z mačacieho poškriabania sa využíva doxycyklin alebo azitromycín (Mihál et al., 2015). U imunokompromitovaných pacientov s granulomatóznymi hnisajúcimi léziami spôsobenými *B. henselae* a *B. quintana* antibiotiká nezaberajú. Takýto pacienti by sa mali vyhýbať kontaktu najmä so zablšenými divými alebo domácimi mačkami. Obzvlášť nebezpečné sú pre nich škrančnice (Klement et al., 2011).

Prevencia by mala zahŕňať osobnú hygienu pri manipulácii so zvieratami, treba sa vyhýbať kontaktu s neznámymi zvieratami (najmä mačkami) a používanie repelentov proti ektoparazitom (Bauerfeind et al., 2016).

Rod *Borrelia*

Všeobecná charakteristika

Medicínsky významný rod *Borrelia* (pôvodca Lymfkej boreliózy a návratnej horúčky) patrí do kmeňa *Spirochaetae* (spirochéty), triedy *Spirochaetes*, radu *Spirochaetales* a čeľade *Borreliaceae* (Bauerfeind et al., 2016; Liu, 2011).

Spirochéty sú tenké gramnegatívne pohyblivé špirálovité baktérie, ktoré spôsobujú humánne ochorenia ako syfilis, Lymfská borelióza, epidemická a endemická návratná horúčka, leptospiróza, ale aj periodontálne ochorenia. V práci sú zástupcovia rodu *Borrelia* zaradené medzi arbobaktérie, baktérie z rodu *Leptospira* spôsobujú antropozoonózy prenosné na človeka.

Doteraz je známych 52 zástupcov rodu *Borrelia*, pričom 12 druhov borélií je potenciálne vysoko

patogénnych pre človeka, ktoré môžu vyvolať rôzne formy Lymskej boreliózy (LB). LB vyvolávajú predovšetkým *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii* a *Borrelia garinii*. Do rodu *Borrelia* patria aj spirochéty, ktoré spôsobujú návratnú horúčku, ochorenie s opakujúcimi sa horúčkami. Etiologické agens návratnej horúčky môže byť prenášané všami *Pediculus humanus* (voš šatová) alebo kliešťami rodu *Ornithodoros*. Pôvodcami návratnej horúčky je 15 druhov borélií. Zástupcami prvej skupiny, ktorej vektorom sú vši, sú hlavne *Borrelia hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. mazzottii*, *B. venezuelensis*, *B. duttoni*, *B. crocidurae*, *B. persica*, *B. hispanica*, *B. latyschewii*, *B. caucasica* a *B. recurrentis*. Hlavnými vektormi druhej skupiny borélií sú kliešte. Sem patria druhy *B. hermsii*, *B. parkeri* alebo *B. miyamotoi* (prenášaný najmenej šiestimi druhmi kliešťov rodu *Ixodes*) (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

História

Vedci predpokladajú, že borélie sa v Európe vyskytovali už v dobe ľadovej a prenosom virulentných foriem sa dostali aj do Ameriky. Lymfocytóm aj EM boli zdokumentované ako v Európe, tak aj v Amerike už pred viacerými storočiami. Prítomnosť borélií sa dokázala vo vzorkách fosílnych kliešťov starých 20 miliónov rokov v múzeu v Oregone. DNA borélií sa taktiež dokázala v bioptickom materiáli u 5300 rokov starej múmie z neolitu, Ötziho. Výskum múmie potvrdil, že Ötzi, v tom čase asi 45-ročný muž, trpel bolesťami kĺbov a degeneráciou chrčtice (Schwarzová, 2017). V roku 1909 švédsky dermatológ A. Afzelius pomenoval kožnú léziu ako EM (Gürtler et al., 2009). V rokoch 1960 – 1970 v meste Old Lyme (štát Connecticut, USA) prepukla z neznámych príčin artritída u viacerých ľudí. Novodobé dejiny LB sa datujú od r. 1983, kedy bol izolovaný dovtedy neznámy druh spirochéty z kliešťov, neskôr aj z bioptického materiálu (Åsbrink et al., 1984; Burgdorfer et al., 1982; Steere et al., 1983). Po identifikácii *B. burgdorferi* ako pôvodcu LB sa koncom dvadsiateho storočia začala éra testovania antibiotík. V bývalom Československu sa LB prvýkrát diagnostikovala v r. 1984 (Kmety et al., 1987).

Návratná horúčka bola známa už v starovekom Grécku. Po vypuknutí epidémie v Edinburhu v r. 1840 sa choroba opísala, no jej etiológia stále nebola objasnená. S ochorením sa spájajú mená ako D. Livingstone (v roku 1857 opísal infekciu v Angole a Mozambiku), v r. 1873 O. Obermeier

prvýkrát opísal mechanizmy prenosu spirochéty, J. Dutton vykonal autopsiu infikovaného, pričom sa infikoval a infekciu podľahol (Cutler, 2015; Bauerfeind et al., 2016).

Fyziológia a štruktúra

Do rodu *Borrelia* patria malé (0,2 – 0,5 μm $\times$ 8 – 30 μm) špirálovité, mikroaerofilné gramnegatívne baktérie. Borélie majú 7 – 12 periplazmatických bičíkov po oboch koncoch bunky, na rozdiel od ostatných patogénnych borélií (*B. recurrentis*, *B. hermsii*), ktoré majú 15 – 20 flagel. Tieto flagely im umožňujú pre ne typický skrutkovitý, rýchly pohyb (dokážu dosiahnuť rýchlosť viac ako 2 mm/min). Týmto spôsobom pohybu prenikajú endotelom krvných ciev a prekonávajú aj hematoencefalickú bariéru. Sú schopné vstupovať do fibroblastov, dendritických buniek a makrofágov, v ktorých prežívajú. Borélie nemajú kompletnú metabolickú výbavu, preto sú závislé na hostiteľovi (získavajú od neho aminokyseliny, mastné kyseliny a nukleotidy). Vyžadujú kompletnú rastovú pôdu obohatenú o *N*-acetylglukozamín (borélie ho inkorporujú do bunkovej steny a je aj zdrojom energie, aj základnou zložkou chitínu, ktorý tvorí kutikulu kliešťa).

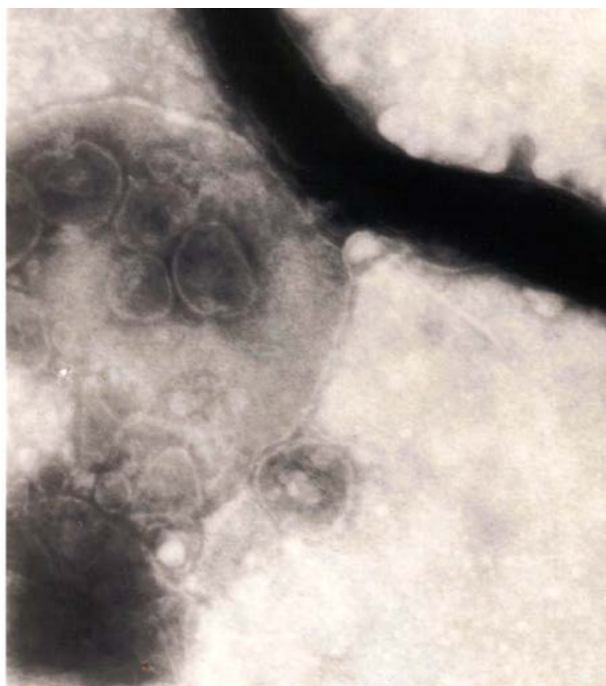
B. burgdorferi s.l. nie je schopná prežiť vo vonkajšom prostredí, preto počas svojho životného cyklu musí tolerovať rôzne faktory životného prostredia, keď prechádza z vektora (kliešť) na hostiteľa (homoitermné, poikiloterné, príp. heterotermné stavovce). Tento životný cyklus vyžaduje schopnosť adaptovať sa vo veľmi rozdielnom prostredí a teplotách. Napríklad *B. burgdorferi* s.s. rastie pri teplote 33 °C, ale *B. garinii* (Obrázok 2) rastie pri 37 °C. Maximálna teplota, pri ktorej sú borélie ešte schopné rastu je 39 – 41 °C. Maximálne, optimálne a minimálne teploty rastu sú pre borélie významnou charakteristikou s dopadom na symptomatológiu, epidemiológiu a epizootológiu LB. Teplota prostredia má vplyv aj na rozdielnú expresiu proteínov vonkajšej membrány, ako aj na expresiu proteínov teplotného šoku. Tento proteínový dimorfizmus borélií môže výrazným spôsobom ovplyvňovať imunitnú odpoveď organizmu. Borélie je možné kultivovať na kompletnom komerčne pripravenom BSK-H (Barbour–Stonner–Kelly médium) s pridaním králičieho séra a želatíny, ale v poslednom čase sa uplatňujú aj jeho modifikácie (Kelly–Pettenkofer – MKP médium, BSK II médium a pod.). Výskumy zamerané na analýzu sacharidov dôležitých pre život borélií ukázali, že spiro-



Obrázok 2. Typická morfológia spirochény *Borrelia garinii*. Elektrónová mikroskopia, zväčšenie 3000x.

Komplex *B. burgdorferi* s.l. tvorí 21 doteraz známych *genospecies*. Jedenásť z nich – *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. garinii*, *B. japonica*, *B. lusitaniae*, *B. sinica*, *B. spielmanii*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. valaisiana* a *B. yangtze* sa vyskytuje iba v Európe a v Ázii. *B. americana*, *B. andersonii*, *B. californiensis*, *B. carolinensis* a *B. kurtenbachii* sa vyskytujú v USA, pričom *B. carolinensis*, *B. bissettii* a *B. burgdorferi sensu stricto* sú prítomné aj v Európe. Z celkového počtu *genospecies* borélií sú pre človeka jednoznačne patogénne *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii* a *B. garinii* (*B. garinii* OspA serotyp 4) a *B. spielmanii*, tri *genospecies* (*B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, *B. bissettii*) sa vzhľadom na ich izoláciu z klinických vzoriek považujú za potenciálne patogény.

chéty využívajú monosacharidy glukózu, manózu a *N*-acetylglukozamín rovnako ako disacharidy maltózy a chitobiózy. Keďže podporná liečba artritídy zahŕňa aj aplikáciu chondroitín sulfátu a *N*-acetylglukozamínu, treba zväžiť podávanie *N*-acetylglukozamínu v prípade lymskej artritídy,



Obrázok 3. Cystická forma (gemma) borélií. Elektrónová mikroskopia, zväčšenie 4000x.

keďže liečba môže byť kontraindikovaná (von Lackum & Stevenson, 2005).

Etiologické agens Lymskej boreliózy, *B. burgdorferi* s.l., je jedným z mikroorganizmov, u ktorého je známa sekvencia celého genómu. Genóm *B. burgdorferi* s.s., typového kmeňa B31, obsahuje lineárny chromozóm a minimálne 17 lineárnych a cirkulárnych plazmidov. V prípade nepriaznivých podmienok sú borélie schopné tvoriť extracelulárne membránové cystické formy (gemma, blebs), čo sú útvary (Obrázok 3) so zníženou metabolickou aktivitou pokryté transparentnou mukoidnou kapsulou, ktorá zabraňuje penetrácii protilátok a antibiotík. V tejto forme môžu prežiť dlhé časové obdobie. Tieto formy sú schopné reverzie do plne metabolicky aktívnej spirochetálnej formy. Sú zodpovedné za „návrtnú“ či „spiacu“ LB. Borélie tak môžu v organizme hostiteľa perzistovať nerozpoznané a asymptomatické aj niekoľko rokov.

Patogenita a imunita

Patogenita borélií nie je ani v súčasnosti úplne objasnená. Baktérie sa musia vyrovnávať s odlišnými podmienkami prostredia (vektor–hostiteľ), keďže osídľujú tráviaci trakt kliešťa. Usídľujú sa v črevnej stene infikovaného kliešťa, počas nasávania krvi sa rýchlo množia, exprimujú vonkajšie proteíny Osp, prenikajú cez stenu čreva a hemolymfou kliešťa sú distribuované do všetkých orgánov vrátane

slinných žliaz. Po nasatí krvi kliešťom (čo je signál pre mobilizáciu borélií) sa cez jeho slinné žľazy dostávajú do krvného obehu hostiteľa, unikajú imunitnému systému a šíria sa do jednotlivých cieľových orgánov podľa svojho organotropizmu. Tento proces je možný reguláciou expresie Osp povrchových proteínov.

Pre virulenciu *B. burgdorferi* s.l. sú významné vonkajšie povrchové proteíny Osp bunkovej steny a proteíny vlákien. Zmeny v syntéze Osp predstavujú hlavnú stratégiu borélií v ochrane pred deštruktívnymi účinkami imunitného systému hostiteľa (Gürtler et al., 2009). V tráviacom trakte kliešťa majú proteíny OspA a OspB funkciu adhezívnych molekúl. Borélie prenášané kliešťom počas jeho prisatia v koži hostiteľa reagujú s množstvom faktorov. Po ich vstupe je proces ochorenia determinovaný interakciou medzi spirochétami a lokálnymi makrofágmi. Perzistencia borélií schopných reprodukcie v tele hostiteľa obvykle poukazuje na porušenie rovnováhy patogén–hostiteľ. Obranná reakcia organizmu sa spúšťa fagocytózou borélií. Fragmenty lyzovaných baktérií spúšťajú špecifickú odozvu imunitného systému. Zároveň s fagocytózou nastupuje aj nešpecifická humorálna odpoveď organizmu vo forme komplementu, ktorý sa na borélie naviaže priamo alebo nepriamo prostredníctvom povrchovo asociovaného proteínu. Vo väčšine prípadov sú borélie touto obrannou reakciou hostiteľa eliminované. Ak sa tak nestane, ochorenie progreduje a prechádza do ďalších štádií. Borélie sa považujú za extracelulárne sa množiace patogény, ale sú schopné aj invadovať do niektorých typov ľudských buniek, akými sú fibroblasty alebo endotelové bunky, pričom funkciu adhezínov plnia povrchové proteíny. Predpokladá sa, že niektoré kmene *B. burgdorferi* s.l. majú zvýšenú rezistenciu voči nešpecifickým obranným mechanizmom hostiteľa, čo umožní ľahšiu progresiu ochorenia. V súčasnosti nie sú známe konkrétne údaje o ďalšom priebehu infekcie (intravaskulárny transport borélií, mechanizmus akým borélie unikajú z cievneho systému a dôvody možného organotropizmu niektorých patogénnych druhov borélií). Lipoproteíny vonkajšej membrány (OspA, OspB, OspC), ale predovšetkým lipoproteín OspA, sú silnými aktivátormi zápalových procesov. V prípade, že takýto aktivátor zostáva v tele dostatočne dlhé obdobie, môže sa podieľať na aktivácii autoimunitných reakcií. Význam hlavných povrchových proteínov OspA, OspB, OspC a OspD, OspE, OspF, p66, pG a VlsE *B. burgdorferi* s.l. ani v dnešnej dobe

nie je dostatočne objasnený (Tabuľka 5). Predpokladá sa, že proteíny OspA a OspB sa podieľajú na adhézii bakteriálnych buniek na rôzne eukaryotické bunky, ako aj na intracelulárnej invázii (Gürtler et al., 2009).

Aby dokázali prežiť v hostiteľskom organizme, potrebuje väčšina baktérií k svojmu rastu dostatok železa. Jedným z hlavných mechanizmov nešpecifickej ochrany hostiteľa je preto aktívne znížovanie železa v telesných tekutinách. Zistilo sa však, že borélie produkujú proteín, ktorý je pravdepodobne zodpovedný za schopnosť borélií prenikať do ľudského organizmu a úspešne sa v ňom množiť. Tento novoobjavený proteín je zrejme transportérom horčíka, ktorý u borélií nahradil funkciu železa. Tento objav môže znamenať novú éru v liečbe boreliózy, ktorá nebýva u chronických alebo neskoro liečených prípadov väčšinou úspešná (Skaar, 2010).

V prípade nepriaznivých podmienok tvorí borélia cystické útvary pokryté mukoidnou vrstvou, ktorá zabraňuje pôsobeniu protilátok a antibiotík. V tejto forme môže prežiť dlhé časové obdobie (aj roky) bez reakcie imunitného systému. Cystické formy spirochét sa môžu pretransformovať naspäť do špirálovej formy, ktorá ničí bunky hostiteľa a vyvoláva imunitnú odpoveď. Rôzne atypické formy borélií vznikajú čiastočným, prípadne kompletným narušením či odstránením bunkovej steny alebo inhibíciou syntézy proteínov.

Infikované kliešte transportujú borélie slinami počas nasávania krvi do rany v koži hostiteľa. Sliny kliešťa obsahujú okrem invadujúcich borélií aj farmakologicky aktívne látky, ktorých supresívny účinok na lokálnu protilátkovú odpoveď hostiteľa zvyšuje schopnosť borélií infikovať kožu hostiteľa. Asi u 60 – 80 % pacientov sa borélie lokálne rozširujú v koži a môžu vyvolať EM. Krvným prúdom sú potom spirochéty zanesené do tela hostiteľa. Strata patogenity borélií je úzko spätá so stratou špecifických plazmidov a proteínov počas kultivácie v laboratórnych podmienkach, ako aj počas prechodu borélií z kliešťa do tela hostiteľa (Miklosy et al., 2004).

Spirochéty vyvolávajúce dve formy návratnej horúčky sa líšia spôsobom života v článkonožcoch (Cutler, 2015). *B. recurrentis* žije v hemolymfe vši, baktérie sa neprenesú vajíčkami na potomstvo. K infekcii ľudí dochádza, keď sa borélie dostávajú z rozdrvenej vši do tkaniva cez poškodenú, ale aj neporušenú pokožku alebo sliznice. Spirochéty, ktoré sa prenášajú kliešťom (*B. hermsii*, *B. parkerii*,

Tabuľka 5. Hlavné proteíny povrchovej membrány *Borrelia burgdorferi* s.l.

M/kDa	Označenie	Charakteristika
10	–	Povrchový lipoproteín, imunogén, druhovo špecifický
19,2	OspE	Povrchový lipoproteín
22	OspC (pC)	Povrchový lipoproteín, tvorí sa v 1.štádiu infekcie
26,1 (29)	OspF	Povrchový lipoproteín
28	OspD	Povrchový lipoproteín
31 (30,32)	OspA	Povrchový lipoproteín
34	OspB	Povrchový lipoproteín, klonálny polymorfizmus
35	VlsE	Povrchový lipoproteín, imunogén, druhovo špecifický
39	BmpA	Membránový proteín, druhovo špecifický
4–40	Erps	Povrchový lipoproteín, imunogén
41	p41	Flagelín, evokuje včasnú imunitnú reakciu
66	Oms66	Povrchový proteín, porín
83/100 (93)	–	Proteín cytoplazmatickej membrány
Proteíny teplotného šoku/kDa: 72, 66, 40, 43, 27		
Proteíny viažuce penicilín/kDa: 10 proteínov, od 18–94		

B. turicatae), napádajú všetky tkanivá kliešťa vrátane slinných žliaz a vylučovacieho systému. Infekcia sa prejaví po prechode spirochét slinami alebo exkrementami kliešťa do rany hostiteľa. Transovariálnym prenosom sa infikuje aj potomstvo kliešťa.

Mechanizmus prenosu návratnej horúčky je pomerne neznámy. Zástupcovia tejto skupiny neprodujú toxíny a darí sa im unikáť pred pôsobením špecifickej protilátkovej odpovede. Patogén našiel spôsob, ako rozpoznať opsoníny. Zistilo sa, že *B. recurrentis* exprimuje multifunkčný povrchový lipoproteín nazývaný HcpA, ktorý využíva hostiteľské proteíny a poskytuje patogénu ochranu pred opsonizáciou komplementu. Zistilo sa tiež, že vďaka antigénnej variabilite je spirochéta schopná vytvoriť nový typ antigénu v prípade, že je rozpoznaná imunitným systémom hostiteľov, čo vysvetľuje viacnásobné recidívy horúčky (Bauerfeind et al., 2016).

Epidemiológia LB

LB sa vyskytuje na celom svete. Vektorom prenosu ochorenia je v našich zemepisných šírkach kliešť *I. ricinus*. Kliešť je aktívny od jari až do neskorej jesene a prechádza tromi vývojovými štádiami – larva, nymfa a dospelé imago (Gürtler et al., 2009). Keďže dochádza k transovariálnemu prenosu borélií, pôvodcu infekcie môžu prenášať všetky vývojové štádiá (až 80 % infekcií prenášajú nymfy). Prirodzeným hostiteľom v prírode sú hlavne drobné hlodavce, vtáky a vysoká zver. Na prenos infekcie je potrebné dostatočne dlhé prisatie kliešťa a veľkosť infekčnej dávky. K nakazeniu človeka je

potrebná doba prisatia minimálne 12 – 24 hodín (čo je čas potrebný na aktiváciu borélií v kliešťovi) a pravdepodobnosť infekcie stúpa s dĺžkou prisatia kliešťa. Borélie sa môžu dostať do tela človeka aj cez drobné odreninky, trhlinky alebo iné kožné defekty, ale aj pri neopatrnom odstraňovaní infikovaného kliešťa z rany (očná forma LB). K infekcii rany môže prísť aj regurgitáciou natráveného obsahu alebo trusom kliešťa (stlačením bruška kliešťa napr. pinzetou pri jeho vyberaní z rany). Zaznamenaný bol aj opakovaný výskyt borélií v 4 druhoch komárov (Halouzka et al., 1998), prenos iným krvcicajúcim hmyzom (simulie, ovady) nebol doteraz jednoznačne dokázaný.

Na Slovensku je LB na prvom mieste v štatistických údajoch o nákazách prenášaných kliešťami a v minulých rokoch bol zaznamenaný až 40 % vzostup ochorení. Vďaka zavedeným preventívnym opatreniam (včasná terapia v prípade klinickej formy EM, informovanosť obyvateľstva a i.) klesol v porovnaní s rokom 2017 počet ochorení. Výrazne, až o 19 %, však stúpla prevalencia borélií v kliešťoch, kde dominovali hlavne genospecies *B. garinii*, *B. burgdorferi* s.s. (Antolová et al., 2018). Na našom pracovisku sme zaznamenali séropozitivitu proti *B. afzelii* a *B. garinii* u 143 vyšetrených pacientov, pričom boli dokázané aj koinfekcie *B. burgdorferi* s.s. a *B. garinii* u pacienta s dermatitídou.

Riziko prenosu infekcie na človeka po prisatí nakazeného kliešťa sa odhaduje na 5 – 10 % a rastie s dĺžkou prisatia. Pretože kliešte môžu prenášať aj celý rad iných patogénov (z rodov *Rickettsia*,

Anaplasma, *Coxiella*, *Francisella*, *Babesia*, vírus encefalitídy a ďalšie arbovírusy), pri diagnostike infekcií s prisatím kliešťa v anamnéze je potrebné myslieť na možnosť duálnej infekcie (koinfekcia). Borélie sa môžu prenášať aj transplacentárne (Gürtler et al., 2009).

Od r. 1987 sa datuje postupné zavádzanie povinného hlásenia LB (A 69.2) ako samostatnej zologickej jednotky v SR (Vestník MZ SR, 2013).

Epidemiológia návratnej horúčky

Návratná horúčka sa vyskytuje v Severnej a Južnej Amerike, Afrike, Ázii a Európe. V USA a v Kanade je väčšina prípadov autochtónnej návratnej horúčky spôsobená *B. hermsii* a *B. turicatae* (Cutler, 2015). V Európe boli zaznamenané prípady meningoencefalitídy a horúčkovitých ochorení spôsobené pôvodcom návratnej horúčky, *B. miyamotoi*. Prevalencia *B. miyamotoi* na Slovensku v klieštích je asi 1,7 %. Keďže sú klinické prejavy infekcie *B. miyamotoi* nešpecifické (horúčka, únava, bolesť hlavy, triaška, atď.), nemáme relevantné informácie o incidencii možných prípadov infekcie na Slovensku (Antolová et al., 2017).

Klinické prejavy LB

Klinické prejavy LB sú heterogénne, multisystémové, často sa pri opakovanej infekcii *B. burgdorferi* vzájomne prekrývajú. LB býva preto autormi často označovaná aj ako „Veľký imitátor“. Medzi hlavné klinické prejavy LB patrí infekcia kože, neurologické príznaky, postihnutie srdca a postihnutie muskuloskeletálneho systému (Miklossy et al., 2004). Klinické prejavy LB zahŕňajú včasnú lokalizovanú formu (typická je EM, ktorá sa tvorí 3–30 dní po infekcii kože), včasnú diseminovanú formu (lymfocytóm, neuroborélióza, karditída, artritída, očná forma) a neskorú diseminovanú formu (ACA, chronická forma LB). Bližšie informácie o klinických príznakoch a terapii LB pozri: Vestník MZ SR, 2013.

Štrnásťročná pacientka navštívila pediatra pre rok trvajúce recidivujúce bolesti, stuhnutosť a opuch ľavého kolenného kĺbu bez regresie. Obvod kolena bol oproti druhému väčší o 1,5 cm. Prisatého kliešťa nepozorovala. Keďže edém neustupoval už viac ako dva týždne, bola hospitalizovaná na ortopedii. Tu jej punkciou z oblasti pod kolenom odobrali asi 35 ml synoviálnej tekutiny, ako aj krv na sérologické vyšetrenie. V skriningových ELISA testoch boli preukázané vysoké hladiny IgG protilátok proti *B. afzelii*, *B. garinii* a *B. burgdorferi* s.s. Vo WB analýze sa potvrdila pozitívita IgG protilátok

hlavne proti špecifickým antigénom *B. afzelii*, veľkosti kDa: 25, 29, 30, 39, 83 a VlsE. Vyšetrenie punktátu (riedenia 1 : 10 a 1 : 100) potvrdilo vysokú koncentráciu týchto protilátok, ako aj mierny zápal s prevahou granulocytov. Počas vyšetrenia v nemocnici u pacientky stúpila teplota až do 38 °C a progredoval výpotok s mohutnou deformáciou ľavého kolenného kĺbu. Pre obmedzenú hybnosť kĺbu bola pacientke indikovaná preplachová laváž v celkovej anestézii a bola preliečená doxycyklínom po dobu 28 dní (upravené podľa: Mikolášek et al., 2010).

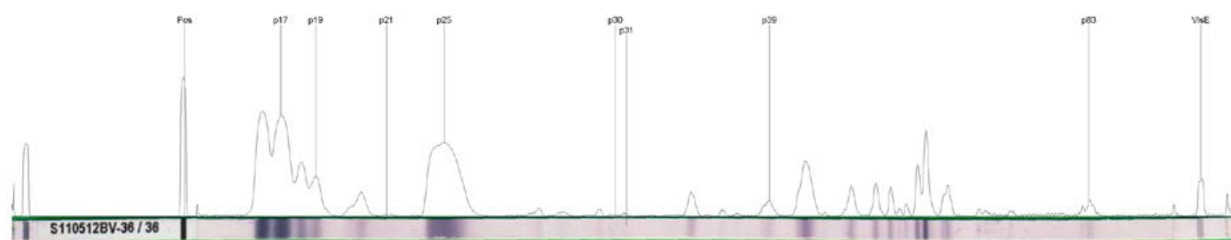
Nedávne štúdie preukázali, že dermopatie (červené vyrážky) v prípade Morgellonovej choroby, ale aj Flegelovej choroby môžu byť tiež spájané s infekciou vyvolanou boréliami (Middelveen & Stricker, 2016; Schwarzova et al., 2016).

Klinické prejavy návratnej horúčky

Epidemická návratná horúčka je známa aj ako návratný týfus. Klinické príznaky oboch foriem sú podobné – horúčka, zimnica, bolesť hlavy, myalgie, fotofóbia, kašeľ a trvajú 4 – 10 dní. Po týchto klinických stavoch nasleduje afebrilné obdobie s dĺžkou 3 – 6 dní, s absenciou spirochetémie. Horúčkovité stavy sa opakujú o 7 – 10 dní neskôr a môže dôjsť k niekoľkým relapsom. Počas akútnej fázy môže byť prítomných až 10^5 spirochét na ml krvi. Môže sa vyskytnúť kožná vyrážka a v 30 % prípadov ochorenie postihuje aj CNS. Každá epizóda končí tvorbou špecifických protilátok a usmrtením borélií. Mortalita sa pri klieštovej návratnej horúčke pohybuje medzi 2 – 5 %, pri návratnom týfe je to 4 – 40 %. Chorí zomierajú najmä na myokarditídy, mozgové hemorágie a zlyhanie pečene (Bauerfeind et al., 2016; Cutler, 2015).

Laboratórna diagnostika LB

Pre široké spektrum klinických prejavov je pre klinika často problematické určiť diagnózu (jednoznačná je len v ranom štádiu ochorenia v prípade kožného erytému EM). Dôraz sa preto kladie na zisťovanie hladiny protilátok proti boréliám v sére alebo likvore pacienta. Imunitná odpoveď organizmu na prítomnosť borélií sa zisťuje asi po 7 – 10 dňoch od infekcie, kedy sa u väčšiny pacientov vytvoria dostatočné hladiny protilátok. Preto pacientovi s kožným erytémom nemá význam odobrať v tomto ranom štádiu ochorenia krv, keďže jeho organizmus si ešte nestihol vytvoriť protilátky. Najvyššie hladiny protilátok sa tvoria po 6 – 8 týždňoch trvania ochorenia a ich hladina klesá po 4 – 6 mesiacoch. Stanovenie protilátok



VlsE	49	+
p 83 (p83)	22	+
p 39, BmpA (p39)	21	+
p 31, OspA (p31)	0	o
p 30 (p30)	0	o
p 25, OspC (p25)	99	+
p 21 (p21)	0	o
p 19 (p19)	53	+
p 17 (p17)	135	+

Obrázok 4. WB analýza pozitívneho séra pacientky s centrálnou obrnou dolnej končatiny, ataxiou a infarktom mozgu (Anti-Borrelia Euroline – WB kit).

proti boréliám má však iba podpornú hodnotu v diagnóze ochorenia. Prítomné protilátky môžu byť po starších infekciách a nemusia predstavovať aktuálne prebiehajúce ochorenie.

Diagnostika LB je založená na anamnéze, klinickom obraze a laboratórnej diagnostike. Diagnostika EM a boréliového lymfocytómu je predovšetkým klinická. Diagnóza môže v niektorých prípadoch pomôcť aj histologické vyšetrenie alebo kultivácia bioptického materiálu, čo sa však bežne nerobí. Keďže priemerná veľkosť spirochét je menšia ako stredná vlnová dĺžka svetla, nie sú viditeľné v svetelnom mikroskope. Preto sa na ich pozorovanie využíva v prípade potreby mikroskopia v tmavom poli. Kultivácia je veľmi zdĺhavá (viac ako 30 dní) a finančne náročná. Nepriame metódy sa zakladajú na dôkaze anti-boréliových protilátok zo séra pomocou imunologických metód, predovšetkým ELISA ako skríningová metóda, konfirmačný WB (Obrázok 4) a imunofluorescenčná analýza (Gürtler et al., 2009), ktoré však nediferencujú v dostatočnej miere jednotlivé genospecies borélií. V prípade tohoto ochorenia sú, žiaľ, bežné aj falošne negatívne alebo falošne pozitívne výsledky a nie vždy dostatočná citlivosť diagnostických analýz. U pacientov s neskorým diseminovaným štádiom LB sú protilátky prítomné v nízkych hladinách, alebo sa vôbec netvoria. Problematické sú aj rozdielne interpretované výsledky z viacerých laboratórií a skrížená reaktivita s inými spirochétami. Na dôkaz LB nemáme do-

teraz dostatočne citlivý a špecifický, ale ani štandardizovaný sérodiagnostický test (čo je celosvetovým problémom).

Laboratórna diagnostika návratnej horúčky

Borélie vyvolávajúce návratnú horúčku sú veľmi náročné na kultiváciu a neexistujú sérologické testy na dôkaz infekcie. Mikroorganizmy sa obvykle dokazujú v krvnom nátere. Na Slovensku sa laboratórna diagnostika návratnej horúčky bežne nevykonáva.

Terapia a prevencia LB

Priebeh ochorenia je možné ovplyvniť antibiotickou terapiou. Jej včasné zahájenie často rozhoduje o ďalšom vývoji ochorenia. Efekt liečby závisí od času a štádia infekcie a problematický je hlavne v neskorších štádiách ochorenia. Dôležitá je aj úroveň imunitnej odpovede organizmu pacienta. Včasné a dostatočné preliečenie (aplikácia účinného ATB a dodržanie odporúčanej doby užívania lieku) jednotlivých štádií eliminuje možnosť prechodu ochorenia do chronickej LB. Možná je tiež reinfekcia ochorenia, kedy sa človek môže patogénom nakaziť opäť, a to aj napriek pôvodnému preliečeniu. Zistilo sa, že pôsobením niektorých nešpecifických antibiotík alebo nedostatočným terapeutickým postupom (časté sú nižšie dávky liečiva, ktoré sú po čase zvyšované, alebo sa terapia predčasne ukončí) sú borélie schopné vytvo-

riť cystické formy, ktoré odolávajú imunitnému systému, ako aj ďalším snahám o terapiu. Ak sa životné podmienky pre tieto cysty zlepšia, opäť sa vrátia do pôvodnej, špirálovej formy a ďalej atakujú organizmus i v ťažšie dostupných miestach ako napr. kĺby, mozog a pod. (Hunfeld & Brade, 2006; Vestník MZ SR, 2013)

V terapii LB sa najčastejšie používa doxycyklín, amoxycilín, cefuroxim, penicilín a cefalosporíny 3. generácie – cefotaxim a ceftriaxon. Makrolidové antibiotiká by sa mali používať len u pacientov, ktorí nemôžu užívať vyššie uvedené lieky. Dĺžka liečby včasnej lokalizovanej a včasnej diseminovanej formy je 10 – 21 dní, najčastejšie v perorálnej forme. Neskorú diseminovanú formu je potrebné liečiť parenterálne cefalosporínmi 3. generácie po dobu 21 – 28 dní (Vestník MZ SR, 2013). Posledné výskumy pri testovaní účinku antibiotík *in vitro* naznačujú možnú rezistenciu borélií na niektoré liečivá. Zatiaľ čo ceftriaxon a piperacilín boli proti *B. burgdorferi* s.l. vysoko účinné, v prípade aminoglykozidov, ofloxacilínu, ciprofloxacínu a aztreonamu tomu tak nie je. Významné antibiotické účinky proti boréliám vykazovali aj vankomycín a linezolid, hoci proti bežným gramnegatívnym baktériám sú zvyčajne neúčinné (Hunfeld & Brade, 2006). Pri podpornej liečbe sa treba vyhnúť kĺbovým doplnkom (chondroitín, glukozamín sulfát), ktoré môžu naopak rast borélií podporovať (von Lackum & Stevenson, 2005).

Prevencia LB očkovaním bola od roku 1999 zavedená len v USA a používala sa jediná schválená vakcína. Výrobca ju stiahol z trhu v roku 2002 z dôvodu jej nedostatočnej protektivity a z obavy z pomerne častej indukcie autoimunitných reakcií u vakcinovaných pacientov, ako aj z finančného hľadiska. Nešpecifická prevencia LB sa zakladá na ochrane proti vektorom. Cystické formy borélií sa doteraz dokázali len pri *in vitro* kultivácii borélií, preto sa liečba namierená proti nim neodporúča.

Terapia a prevencia návratnej horúčky

V prípade infekcie prenášanej všami sú vhodné makrolidy a chloramfenikol. Jednorazová dávka doxycyklínu (100 mg) alebo tetracyklínu (500 mg) perorálne poskytuje rýchlu a účinnú liečbu už v priebehu 2 – 4 hodín. Pri kliešťami prenosnej návratnej horúčke sa preferuje liečba doxycyklínom alebo tetracyklínom po dobu 7 – 10 dní (Cutler, 2015). Napriek tomu, že sa môže použiť jedna dávka, môže byť miera recidívy až neprijateľne vysoká.

Odporúča sa perorálne podanie doxycyklínu alebo tetracyklínu, alternatívnou voľbou je erytromycín. Proti návratnej horúčke neexistuje vakcína.

Preventívne opatrenia týkajúce sa návratnej horúčky sú: vyhýbanie sa kontaktu s možnými vektormi a hostiteľmi etiologického agens, osobná hygiena, používanie insekticídov na oblečenie a posteľnú bielizeň (Bauerfeind et al., 2016).

Rod *Brucella*

Všeobecná charakteristika

Kmene z rodu *Brucella* sú z hľadiska biologického nebezpečenstva zaradené do 3. skupiny a patria medzi baktérie využiteľné ako potenciálne biologické zbrane (Klement et al., 2011).

V súčasnosti poznáme niekoľko druhov brucel, z ktorých štyri druhy sú patogénne aj pre človeka (Tabuľka 6.) *B. melitensis* (pôvodca Maltskej horúčky), *B. abortus* (pôvodca Bangovej choroby), *B. suis*, *B. canis*. U zvierat spôsobujú brucely (*B. neotomae*, *B. ovis*, *B. ceti* sp. nov., *B. pinnipedialis*, *B. microti* sp. nov. a i.) mierne infekcie, no infikované zvieratá sa môžu stať dlhodobými nosičmi brucel (Xavier et al., 2010).

História

Na objasnení pôvodu ochorenia a jeho popisu sa podieľali vojenský lekári na Malte (odtiaľ názov Maltská horúčka) počas Krymskej vojny. J. A. Marton charakterizoval príznaky ochorenia na základe osobne prekonanej infekcie. Najvýznamnejší bol objav D. Brucea, ktorý v r. 1887 izoloval a popísal pôvodcu ochorenia zo sleziny vojakov. Baktériu zaradil do rodu *Micrococcus* a nazval ju *Micrococcus melitensis*. Neskôr bola baktéria premenovaná na *Brucella melitensis*. Táto brucela vyvoláva ochorenie nazývané Stredozemná horúčka, Maltská horúčka, Krymská horúčka alebo vlnivá horúčka. *B. abortus* je pôvodcom Bangovej choroby pomenovanej podľa svojho objaviteľa B. Banga (Olsen & Palmer, 2014).

Fyziológia a štruktúra

Baktérie z rodu *Brucella* sú malé (0,5 µm × 0,6 – 1,5 µm) gramnegatívne, nepohyblivé, striktné aeróbne kokobacily usporiadané buď jednotlivo, menej často v pároch, v krátkych retiazkach alebo malých skupinách. Sú to typické intracelulárne parazity náročné na kultivačné podmienky a niektoré biovary vyžadujú zvýšenú koncentráciu CO₂.

Tabuľka 6. Brucely patogénne pre človeka

Druh	Ochorenie	Rezervoár infekcie
<i>B. melitensis</i>	Maltská horúčka	Človek, ovce, kozy, hovädzí dobytok
<i>B. abortus</i>	Bangova choroba	Človek, hovädzí dobytok, ovce, kozy, psy, kone
<i>B. suis</i>	Človek je vnímavý na patogénne biovary 1 a 3	Človek, ošípané, soby, hlodavce, zajace
<i>B. canis</i>	U človeka je zriedkavé, napr. pri profesionálnej nákaze	Človek, pes a psovité šelmy, morčatá, myši

Sú vysoko odolné voči vysychaniu, nesporulujú a netvorí puzdro. Vyskytujú sa v retikuloendotelovom systéme, mliečnych žľazách, v reprodukčnom a močovom trakte zvierat. Sú odolné voči vonkajšiemu prostrediu, dlho prežívajú vo vode, v pôde, vo fekáliách. Sú citlivé na tepelnú úpravu, rastú pri teplote 20 – 40 °C, no ich optimálna teplota pre rast je 37 °C pri pH 6,6 – 7,4. Majú slabú fermentačnú aktivitu. Na bežných kultivačných pôdach rastú slabo a vyžadujú kultivačné médiá bohaté na živiny a s pridaním 5 % inaktivovanej baranej alebo konskej krvi, alebo séra. Zvýšená koncentrácia CO₂ (5 % až 10 %) ich rast urýchľuje. Používa sa krvný agar, čokoládový agar a MacConkey agar. Ničia ich dezinfekčné prostriedky a pasterizácia (Olsen & Palmer, 2014).

Patogenita a imunita

Brucely sa do organizmu človeka dostávajú cez zažívací trakt (konzumáciou nepasterizovaného kontaminovaného mlieka a mliečnych výrobkov), poranenou pokožkou, sliznicami dýchacích ciest, prípadne očnými spojovkami (Klement et al., 2011). V mieste vstupu infekcie sú baktérie po niekoľkých dňoch fagocytované makrofágmi a neutrofilnými granulocytmi, nie sú však nimi usmrtené. V makrofágoch sa množia a sú roznášané predovšetkým do lymfatických uzlín, kde sa ďalej rozmnožujú. Prenikajú do krvného riečišťa, odtiaľ do sleziny, pečene, kostnej drene, obličiek. V postihnutých tkanivách vznikajú uzlovité zápalové ložiská, granulómy, ktoré môžu kazeifikovať (nekróza je vzhľadovo podobná syru), alebo sa vyvoja fibrózou, prípadne skalcifikujú. Ložiská môžu byť lokalizované aj v kĺboch, srdci, CNS, mliečnej žľaze a genitáliách. Klinické prejavy závisia od infekcie konkrétnym druhom brucely a od jej lokalizácie v jednotlivých orgánoch.

Pri akútnej forme ochorenia sa protilátky tvoria v priebehu niekoľkých dní, pri subakútnej forme sú prítomné už pred nástupom symptómov. Pri rozvoji klinických príznakov zohrávajú hlavnú úlohu antigény vyvolávajúce hypersenzitivitu bunko-

vého typu a tvorbu granulómu, ako aj endotoxín. Protilátky triedy IgM sa objavujú už koncom prvého týždňa infekcie a môžu perzistovať aj niekoľko mesiacov až rokov. Pretrvávanie vysokých titrov IgG protilátok môže signalizovať chronickú infekciu alebo hroziace nové prepuknutie ochorenia (relaps). Imunita je dlhodobá (Bauerfeind et al., 2016; Xavier et al., 2010).

Epidemiológia

Brucelóza je zoonóza rozšírená po celom svete, celosvetový výskyt je asi 500 000 prípadov ročne (Murray et al., 2016). Medzi vysoko rizikové oblasti patria Južná a Stredná Amerika, Stredná Afrika, Arabský polostrov a krajiny okolo Stredozemného mora (Španielsko, Portugalsko, Grécko, Turecko). Za posledných 5 rokov má výskyt brucelózy u ľudí v krajinách Európskej únie klesajúci trend. Na území dnešného Slovenska bola humánna brucelóza eradikovaná aj vďaka priebežnému monitoringu nálezovej situácie u poľnohospodárskych zvierat (Avdičová et al., 2010).

Prameňom pôvodu nákazy je primárne choré zviera, napr. pri potrate infikovaného plodu. Najčastejšie sú to domáce zvieratá – hovädzí dobytok, kozy, ovce, ošípané, psy, ale aj divo žijúce zvieratá. Človek sa môže infikovať sekundárne po priamom kontakte s chorým zvieratom alebo s kontaminovanými živočíšnymi produktmi. Prenos z človeka na človeka je možný vo výnimočných prípadoch (infekcia sexuálnym kontaktom, dojčením z matky na dieťa), možný je aj prenos hmyzom (kliešte). Môže mať profesionálny charakter.

Brucely sa najčastejšie prenášajú inhaláciou (vdýchnutie) kontaminovaného aerosólu, ingestiou nepasterizovaného mlieka alebo mliečnych výrobkov od nakazených zvierat, kontaminovanými potravinami, vlnou. Do organizmu sa dostávajú aj cez poranenia kože, cez neporušené očné spojovky. Infekčné agens sa môže prenášať aj kožou, vlnou, vodou (Xavier et al., 2010).

Brucelóza môže byť veľmi vážnym verejno-zdravotníckym problémom nielen v krajinách s nízkou

úrovňou veterinárnej a humánnej medicíny, ale aj v krajinách s rozvinutými zdravotníckymi a veterinárnymi službami, ako sú napr. Francúzsko, Izrael, Saudská Arábia, Čína, Argentína a Brazília. Na Slovensku bývajú hlásené len prípady importovanej humánnej brucelózy, u domácich zvierat sa infekcia nepotvrdila (Antolová et al., 2018). Z hľadiska rizikovosti sa niektoré brucely zaraďujú medzi popredné agensy biologických zbraní a bioterorizmu (Klement et al., 2011).

Klinické prejavy

Klinické spektrum brucelózy u človeka závisí od druhu infekčného agensu. Brucelóza je ochorenie s pestrú symptomatológiou a u ľudí prebieha akútne pod obrazom chrípkového či septického ochorenia, alebo chronicky (najmä v neliečených prípadoch) s horúčkami, bolesťami kĺbov, stratou hmotnosti, únavou a postihnutím rôznych orgánových systémov. Ochorenie sa môže vlieť celé mesiace až roky.

Brucelóza sa môže prejaviť subklinicky (inaparentne) – bez výraznejších klinických príznakov a často ako nerozpoznaná forma; akútne – do troch mesiacov, môže sa spontánne vyhojiť; subakútne – do 12 mesiacov, môže sa spontánne vyhojiť; alebo prechádza do chronickej formy – trvá dlhšie ako 1 rok. Relaps, opätovné vzplanutie choroby po prechodnom zlepšení, je typický väčšinou u nedoliečených pacientov v priebehu 3 až 6 mesiacov (asi u 10 % prípadov). Infekcia sa prejavuje niekoľkými štádiami: akútne štádium môže vzplanúť náhle, aj celkom nenápadne, prvotné príznaky sú chrípkového charakteru (bolesti hlavy, svalov a kĺbov, potenie, slabosť), môže vzniknúť relaps alebo choroba môže prejsť do subakútneho či chronického štádia. Zotavovanie po prekonaní akútnej formy choroby je dlhodobé a sprevádzané rôznymi ťažkosťami, predovšetkým s postihnutím vegetatívnych nervov. Štádium generalizácie ochorenia sa prejaví celkovým zhoršením zdravotného stavu a prehlbovaním príznakov ako nechutenstvo, zvracanie, bolesti brucha, zápchy. Prítomná je aj zvýšená teplota až horúčka, ktorá vystúpi buď náhle, alebo stúpa postupne až na 39 °C, triaška. Toto horúčkovité obdobie trvá 1 až 3 týždne, typický je tiež kolísavý charakter horúčky – cez deň zvýšená teplota, v noci horúčka, ktorá ráno klesá a je sprevádzaná silným potením. Pozorované sú zmeny na orgánoch, ktoré sú v tomto štádiu zápalové a nešpecifické (zväčšená pečeň, slezina, prchavé exantémy, kĺby, pohybové ústrojen-

stvo, reprodukčné orgány), choroba môže prejsť do chronického štádia.

Chronické štádium môže vzniknúť z akútneho štádia, hlavne u neliečených alebo u neskoro liečených pacientov. Ochorenie sa môže vlieť celé mesiace až roky. V klinickom obraze dominuje chronický únavový syndróm a postihnuté sú viaceré orgány, v ktorých dochádza ku granulomatóznym zmenám a komplikáciám. V tomto štádiu sú časté trvalé zdravotné následky: ochorenie tenkého čreva, podžalúdkovej žľazy, pečene, ochorenie chrčtice, zápal kostnej drene, artritída, bronchopneumónia, pľúcny absces, podkožné petechie, erythema nodosum, meningitída, encefalitída, zápal dúhovky a rohovky (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016; Olsen & Palmer, 2014).

B. melitensis je pre človeka vysoko patogénna. Spôsobuje najťažšiu formu brucelózy (Maltskú horúčku), ktorá môže byť protrahovaná a môže viesť k relapsu. Po odznení akútneho príznakov prechádza ochorenie do chronického štádia. Bez vhodnej terapie býva letalita od 5 % až do 10 %. Bangova choroba je brucelóza, ktorú vyvoláva druh *B. abortus* a je prenosná na človeka. Môže sa vyskytovať aj ako profesionálna nákaza. Inkubačná doba je od niekoľkých dní až 1 mesiac, ochorenie má chronický priebeh s kolísavou horúčkou, myalgiami. V niektorých prípadoch býva priebeh ťažký s možnými komplikáciami s postihnutím orgánov. Môžu sa objaviť aj kožné exantémy. Aj *B. suis* je pre človeka vysoko infekčná a vyvoláva klinicky závažné humánne infekcie. *B. abortus* a *B. canis* sú pre človeka málo infekčné. Vyvolávajú mierne horúčkovité ochorenia s chronickým priebehom postihujúce hlavne pohybový aparát. Typickým prejavom je zápal krížovo-bedrového skĺbenia. Letalita bez liečby je od 1 – 2 % (Olsen & Palmer, 2014; cBauerfeind et al., 2016).

Na infekčné oddelenie nemocnice bol prijatý 25-ročný študent poľnohospodárskej školy s anamnézou týždeň trvajúceho febrilného stavu do 40 °C s príznakmi podobnými chrípke a zvracaním. Pacient bol pred ochorením na brigáde v Turecku, kde konzumoval miestne jedlá (aj kozie a ovčie produkty). Snímka pľúc a sonografické vyšetrenia boli v norme. Bakteriologické, virologické a parazitologické vyšetrenia stolice boli negatívne. Pri vstupných vyšetreniach bola dokázaná prítomnosť protilátok proti *Chlamydia pneumoniae* (IgM, IgG a IgE), pozitívny bol aj dôkaz IgA a IgM protilátok proti brucelae a IgM protilátok proti *Francisella tularensis*. Pacient bol po empirickej liečbe kombináciou do-

xycklínu s gentamycínom prepustený po 14 dňoch v dobrom stave, antibiotiká užíval celkom 31 dní. Po polroku však u pacienta došlo k relapsu ochorenia a bol prijatý do nemocnice s podobnou anamnézou. Laboratórny dôkaz *Brucella melitensis* vo vzorke pomocou MALDI TOF a PCR bol pozitívny až po vyšetrení hemokultúry. Pacientovi bola nasadená trojkombinácia antibiotík – ciprofloxacín, doxycyklín a rifampicín (upravené podľa Bardoň et al., 2011).

Laboratórna diagnostika

Na potvrdenie diagnózy sa bežne používajú kultivačné a sérologické vyšetrenia. V prípade chronickej formy ochorenia však nie sú spoľahlivé. Taktiež biochemické analýzy nie sú pre objasnenie diagnózy vhodné. Medzi špecifické, veľmi rýchle a vysoko citlivé vyšetrenia patrí PCR a novšia real-time PCR. Na kultivačné vyšetrenie sa podľa klinickej formy brucelózy najčastejšie používa krv, kostná dreň alebo iné tkanivá a telesné tekutiny. Kultivácia je časovo náročná a pri práci s infekčným materiálom hrozí riziko infekcie. Úspešnosť kultivácie brucel z krvi je u akútnej brucelózy 80 % až 90 %, u chronickej brucelózy 30 % až 70 %, darí sa hlavne v akútnom štádiu ochorenia vyvolaného *B. melitensis*, menej úspešná je v prípade infekcie *B. abortus*. Pozitívny kultivačný nález diagnózu brucelózy jednoznačne potvrdzuje, ale negatívny výsledok infekciu brucelami nevylučuje. Mikroskopické vyšetrenie tkanív alebo exudátov nemá dostatočnú diagnostickú hodnotu a preto sa nevykonáva.

Práca s infekčným materiálom, ktorý by mohol obsahovať patogénne brucely, sa vykonáva v laboratóriách spĺňajúcich úroveň biologickej bezpečnosti BL3. Identifikácia izolovaného kmeňa do rodu a druhu je možná pomocou komerčných testov, hmotnostnou spektrofotometriou, aglutináciou s polyvalentnými a monovalentnými sérami, fágovou typizáciou. Potvrdenie identifikácie kmeňa sa vykonáva v Národnom referenčnom laboratóriu brucelóz. Detekcia nukleových kyselín metódou PCR sa dá aplikovať pri akútnej forme brucelózy, ale nie u formy chronickej.

Metódy nepriameho dôkazu infekcie sa využívajú častejšie ako priamy dôkaz. Dôkazom vysokých titrov špecifických protilátok v sére je možné vysloviť predbežnú diagnózu. Využíva sa kombinácia testov, aby sa zabránilo falošne negatívnym výsledkom. Najčastejšie sa využíva aglutinačná reakcia s antigénom z bunkovej steny brucel, používajú sa aj rýchly a vysoko senzitívny skriningový

test RBT, merkaptotoetanolový test, KFR analýza, Coombsov antiglobulínový test, RIA, ELIZA. Metóda umožňuje odlíšiť akútnu fázu od fázy chronickej. Pre príbuznosť lipopolysacharidových antigénov s inými baktériami (*Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Salmonella* skupiny N, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*) môžu sérologické testy vykazovať skríženú reakciu (Klement et al., 2011; Olsen & Palmer, 2014; Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Terapia a prevencia

V liečbe brucelózy sa uplatňujú tetracyklínové antibiotiká, aminoglykozidy, rifampycín a cotrimoxazol. Liečba v akútnom štádiu musí byť dostatočne dlhá, minimálne 6 týždňov (Bardoň et al., 2011). Terapia spočíva obvykle v kombinácii antibiotík, aby sa predišlo chronickým formám ochorenia, ktorých liečba je komplikovaná (napr. rifampicín s doxycyklínom minimálne počas 6 týždňov). Pri ťažkých infekciách (meningoencefalitíde, endokarditíde) sa odporúča aplikovať trojkombináciu tetracyklín, streptomycín a rifampicín. Brucely sú citlivé aj na cotrimoxazol (terapia najmenej 6 týždňov). Fluorochinolóny sa pri liečbe neosvedčili. Antibiotická a chemoterapeutická liečba skracuje priebeh ochorenia, pacienti (asi 75 % z nich) sa zvyčajne vyliečia do 3 – 6 mesiacov. Po ukončení liečby je potrebné pacientov monitorovať kvôli možným relapsom ešte asi 1 rok. Podpornou terapiou je dodržiavanie pokoja na lôžku, ľahko stráviteľná strava, dostatok vitamínov a tekutín a dodržanie hygieny pacienta. Pri symptomatickej liečbe sa podávajú analgetiká, antipyretiká, sedatíva. Kortikosteroidy sa odporúčajú len pri neurologických komplikáciách.

Preventívne opatrenia zahŕňajú hlavne veterinárne opatrenia pri dovoze zvierat, používanie osobných ochranných prostriedkov (masiek, okuliarov, rukavíc, osobná hygiena) pri manipulácii so zvieratami, vyhýbanie sa konzumácii nepasterizovaného mlieka a mliečnych výrobkov, dezinfekcia a vzdelávanie verejnosti o rizikách konzumácie neošetreného mlieka a mliečnych výrobkov. Rizikové faktory sú nepasterizované mlieko a mliečne výrobky, cestovanie do endemických oblastí, práca v mäsokombináte alebo na bitúnku, na farme a ohrození môžu byť aj ostatní odborní pracovníci. Ochorenie podlieha povinnému hláseniu (A23). Komerčná vakcína pre človeka nie je k dispozícii (Avdičová et al., 2010; Olsen & Palmer, 2014; Bauerfeind et al., 2016).

Rod *Coxiella*

Všeobecná charakteristika

Rod *Coxiella* predstavuje drobné gramnegatívne, pleomorfné kokobacily z čeľade *Rickettsiaceae*. Analýza génových sekvencií (16S rRNA) v súčasnosti klasifikuje *Coxiella burnetii* do radu *Legionellales*, čeľade *Coxiellaceae*. Keďže sú to striktné intracelulárne baktérie, ktoré sa množia v cytoplazmatických vakuolách buniek, zaradili sa v minulosti k rickettsiám.

História

Q-horúčku prvýkrát odborne opísal Derrick v r. 1937 v Austrálii počas hromadného ochorenia zamestnancov bitúnku. Kvôli jej nejasnej etiopatogenéze ju klinicky opísal ako Q-horúčku (názov pochádza zo slova *query* – nejasný, divný). V minulosti toto ochorenie malo rôzne názvy ako queenslandská, bitúnková alebo zabíjačková horúčka, balkánska chrípka alebo 9-míľová horúčka (*Nine Mile fever*). V r. 1938 Philip pomenoval etiologické agens Q-horúčky na počesť Coxa a Burneta, ktorí ako prví vykultivovali a identifikovali tento agens, ako *Coxiella burnetii* (Maurin & Raoult, 1999).

Infekcia sa vyskytla počas 2. svetovej vojny u nemeckých vojakov v Grécku a na Balkáne, v rokoch 1944 – 1945 vznikla epidémia medzi anglickými a americkými vojakmi v Taliansku a na Korzike. Po 2. svetovej vojne sa nákaza objavila aj v Rusku, Afrike a v iných krajinách vrátane Európy (Bauerfeind et al., 2016). Na Slovensko bola *C. burnetii* znášaná pravdepodobne ku koncu 2. svetovej vojny infikovanými domácimi zvieratami, ktoré boli transportované armádami presúvajúcimi sa z východnej Európy a z Balkánu na západ. Na Slovensku je Q-horúčka známa od r. 1954, kedy sa počas epidémie nakazili poľnohospodári od oviec. Infekciu prenášali aj robotníci spracúvajúci bavlno a hovädzie kožu. V 60. rokoch sa pozorovali viaceré epidémie na strednom Slovensku (Řeháček, 1987).

Fyziológia a štruktúra

C. burnetii s veľkosťou $0,2 - 0,4 \mu\text{m} \times 0,4 - 1,0 \mu\text{m}$ (pôvodný názov bol *Rickettsia diaporica*, *R. burnetii*) je jediným medicínsky významným druhom rodu *Coxiella* (ďalší druh, *C. cheraxi*, o ktorom sa predpokladá, že patrí do tohto rodu, bol dokázaný v r. 2000 u rakov) (Reeves, 2008).

Je to obligátne intracelulárna baktéria, ktorá sa nachádza v okyslenom fagolizozóme a má pozoruhodnú schopnosť pretrvávať v extracelulárnom prostredí. Optimálne pH je 4,5 (u ostatných rickettsií je pH 7,0). Farbí sa metódou podľa Giméneza alebo Giemsa, môže však byť aj Gram-labilná. Zloženie bunkovej steny je podobné ako u G^- baktérií. Koxiely sa od rodu *Rickettsia* líšia tým, že sa v bunke nemnožia priamo v cytoplazme, ale v ohraničených vakuolách, fagolizozómoch a sú vysoko odolné voči okolitému prostrediu. Sú adaptované na život vo fagolizozóme, replikujú sa tu po 12 až 20 hod. Ich vývojový cyklus pozostáva z priečného binárneho delenia a sporulácie, neprekáža im nižšie pH ani prítomnosť lyzozómových hydroláz. Bunky sú nepohyblivé, nemajú puzdro a v priebehu vývojového cyklu pôvodcu je možné rozlíšiť infekčné formy. Za vegetatívnu formu sa považujú osmoticky citlivé veľké bunkové varianty (LCV), malé na tlak citlivé dormantné bunkové varianty (SCV) sa uvoľňujú po lýze LCV, známe sú aj na tlak necitlivé malé denzné bunky (SDC). Veľké formy vytvárajú endospóry (veľké $130 - 170 \mu\text{m}$), ktoré sú veľmi rezistentné voči fyzikálnym a chemickým vplyvom. *C. burnetii* je schopná prechádzať filtrami s rôzne veľkými pórami.

Na rozdiel od rickettsií má *C. burnetii* plazmidy. LPS sa považuje za jeden z hlavných determinantov virulencie. Podstatou fázovej variability sú rozdiely v štruktúre lipopolysacharidu, podobne, ako je to v prípade tvorby S a R fáz u iných G^- baktérií. Premena *C. burnetii* z virulentnej fázy na nízko virulentnú fázu je sprevádzaná modifikáciou v zložení a štruktúre LPS (nízko virulentné kmene neexprimujú O-bočný reťazec, majú však oligosacharidové jadro rôznej dĺžky). Opísané boli aj rôzne špecifické proteíny coxiel, predovšetkým OmpP1 proteín s funkciou porínu, ktorý uľahčuje intracelulárny transport živín (Bauerfeind et al., 2016; Robyn et al., 2015; Toman et al., 2012).

Pri opakovanej kultivácii sa mení ich antigénne zloženie. *C. burnetii* nerastie na umelých kultivačných pôdach, v laboratórnych podmienkach sa rozmnožuje na bunkách žltkového vaku kuracích embryí, prípadne na bunkových kultúrach.

Patogenita a imunita

K infekcii dochádza hlavne po inhalácii kontaminovaného aerosólu, resp. prachu obsahujúceho *C. burnetii*, infekčná dávka môže byť veľmi nízka, stačí jediná bunka. Ľudia sa môžu infikovať či už konzumáciou kontaminovaných potravín, ale

bo zriedkavo aj prostredníctvom infikovaných kliešťov. Zaznamenané boli aj profesionálne nákazy zdravotníckeho personálu, ale aj prenos infekcie darcami krvi a kostnej drene (Klement et al., 2011).

C. burnetii vyvinula komplexný vývojový cyklus s dvoma morfológickými formami – tvorí veľké bunkové varianty (LCV), pleomorfne a metabolicky aktívne bunky, dosahujúce dĺžku až 1 μm a malé dormantné bunkové varianty (SCV), metabolicky neaktívne, extracelulárne, infekčné formy organizmu (s rozmermi 0,2 – 0,5 μm). Táto virulentná SCV forma je v prirodzenom prostredí odolná voči vplyvu prostredia (napr. teplo, vysychanie, slnečné žiarenie). Koxiela sa do hostiteľskej bunky dostáva ako SCV forma. V organizme hostiteľa sú koxiely pohltené fagocytujúcimi bunkami (monocyty, makrofágy) a fúziou primárneho lyzozómu a fagozómu sa transportuje do fagolyzozómu. Kyslé pH prostredie fagolyzozómu aktivuje enzýmy *C. burnetii* a vedie k vývoju LCV foriem. Po infekcii (napr. vdýchnutím aerosólu) prenikne *C. burnetii* do alveolárnych makrofágov, po ich rozpade sa dostáva krvným a lymfatickým riečišťom do celého organizmu (do pľúc, kostnej drene, pečene, sleziny a do ďalších orgánov) (Toman et al., 2012; Robyn et al., 2015; Bauerfeind et al., 2016).

Epidemiológia

Kliešte zohrávajú dôležitú úlohu pri cirkulácii *C. burnetii* v prírodných ohniskách a sú hlavným vektorom pri šírení infekcie medzi zvieratami. V ohniskách nákazy majú veľký epizootologický význam aj infikované synantropné hlodavce (rezervoár aj vektor infekcie). Hostiteľské spektrum Q-horúčky je však veľmi široké – prežívavce, hlodavce, vtáky a článkonožce, psy a mačky, človek. Hlavným rezervoárom Q-horúčky sú domáce zvieratá, najmä hovädzí dobytok, ovce a kozy, u ktorých infekcia prebieha väčšinou ako skrytá nákaza. Infikované zvieratá vylučujú zárodky močom, trusom, ale aj mliekom. Voľne žijúce zvieratá môžu slúžiť predovšetkým ako rezervoáre infekcie domácich zvierat. Q-horúčka je typická zoonóza s výrazným profesionálnym charakterom prenosu. Rizikovými skupinami sú ľudia pracujúci v poľnohospodárstve, v potravinárstve, v lesníctve a v priemysle (spracovanie kože a vlny), zamestnanci veterinárnej služby a pod. (Maurin & Raoult, 1999)

Prenos Q-horúčky sa najčastejšie uskutočňuje pri priamom styku s infikovaným zvieratami (plodová voda, slama, seno, hnoj), alebo vdýchnutím

kontaminovaného prachu. Nákaza je možná aj alimentárnou cestou (mäso, surové kravské, kozie a ovčie mlieko). Spóram podobné formy *C. burnetii* sú veľmi odolné a rezistentné proti vysychaniu, čo umožňuje ich dlhodobé prežívanie v podmienkach vonkajšieho prostredia. Vo vlne sú schopné prežiť 7 – 10 mesiacov, v srsti pri 20 °C 9 mesiacov, v zaschnutej krvi pri izbovej teplote asi 6 mesiacov, v mlieku až 40 mesiacov a v truse kliešťov najmenej rok. Pri izbovej teplote prežije 160 dní, no pri teplote 60 °C hynú za jednu hodinu. Mäso zostáva infekčné najmenej 1 mesiac, maslo a syr 3 mesiace, kyslé a acidofilné mlieko ju devitalizuje (Klement et al., 2011).

Vo viacerých oblastiach možno pozorovať sezónny výskyt v jarných a letných mesiacoch. Súvisí so zvýšenou aktivitou poľnohospodárskych pracovníkov v živočíšnej výrobe, s obdobím telenia kráv a bahnenia alebo strihania oviec. Suché a prašné letné počasie výskyt ochorení podporuje.

Výskyt Q-horúčky je možný po celom svete s výnimkou Nového Zélandu a Antarktídy. Dodnes je rozšírená najmä v krajinách juhovýchodnej Európy. Najvyššia chorobnosť na Q-horúčku bola v rámci krajín EÚ v roku 2015 v Španielsku, Chorvátsku, na Cypre, v Nemecku a vo Francúzsku. V roku 2014 bol v Nemecku zaznamenaný aj prenos infekcie v rámci bunkovej terapie (xenotransplantácia) (Robyn et al., 2015).

Od epidémie v r. 1993 sa na Slovensku vyskytujú prípady infekcie len sporadicky. V roku 2017 na Slovensku nebolo hlásené ochorenie na Q-horúčku. Pozitívne sérologické nálezy boli potvrdené u 2 % hovädzieho dobytku. Prevalencia *C. burnetii* v kliešťoch sa pohybuje v rozmedzí 2 % (predovšetkým u *I. ricinus* a *D. reticulatus*). Na našom území môžu koxiely cirkulovať celkovo v 5 druhoch kliešťov: *I. ricinus*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*, *H. concinna* a *H. inermis* (Špitalská et al., 2018).

Diagnostika Q-horúčky je na základe klinických príznakov problematická a jej výskyt vo svete je značne skreslený. Dostupných informácií o incidencii a prevalencii chronickej Q-horúčky je pomerne málo.

Klinické prejavy

Inkubačná doba Q-horúčky závisí od veľkosti infekčnej dávky, v priemere sú to 2 – 3 týždne. Ochorenie začína chrípke podobnými prejavmi, môže prejsť do atypickej pneumónie alebo hepatitídy. Často však prebieha asymptomaticky alebo len s nevýraznými klinickými prejavmi, zriedkavo môže

byť sprevádzané aj exantémom. Chrípke podobný akútny syndróm ochorenia trvá 1 – 3 týždne a je charakteristický jedným alebo viacerými príznakmi: náhly vzostup teploty (do 40 °C), bolesť hlavy a svalov, pocit nevoľnosti spojený so slabosťou, únava, triaška, potenie a svetloplachosť. U 30 až 50 % pacientov sa počas druhého týždňa choroby môžu vyvinúť známky pneumónie – neproduktívny kašeľ, bolesť v hrudi, RTG nálezy zápalu pľúc. Niektoré prípady pneumónií môžu prejsť do vážnych respiračných ťažkostí, zaznamenaná bola aj strata telesnej hmotnosti. Tieto symptómy sa obyčajne vytratia asi za 10 dní, ale pocit celkovej nevoľnosti pretrváva dlhé mesiace. Hoci ochorenie prebieha zvyčajne mierne, zotavovanie býva zdĺhavé a *C. burnetii* môže perzistovať v tele dlhé obdobie (Klement et al., 2011; Bauerfeind et al., 2016).

Gastrointestinálna forma ochorenia je charakterizovaná vysokou horúčkou, vracaním a hnačkami. Niekedy je sprevádzaná ikterom a vzostupom sérových aminotransferáz. Meningoencefalitická forma Q-horúčky prebieha pod obrazom seróznej meningoencefalitídy, ktorá je ťažko odlíšiteľná od iných meningoencefalitíd najmä vírusovej etiológie. Až 20 % akútnej primárnej Q-horúčky môže prejsť do syndrómu chronickej únavy. Ten je charakterizovaný únavou, bolesťami svalov, kĺbov, nočným potením, zmenami nálad a poruchami spánku. Progresia ochorenia u niektorých pacientov, najmä so zníženou imunitou, môže dospieť až ku chronickej forme Q-horúčky, chronickej hepatitíde, endokarditíde, aseptickému meningitíde, encefalitíde a osteomyelitíde.

Rizikovými faktormi pre vznik chronickej Q-horúčky sú cievne alebo srdcové ochorenia, imunosupresia a gravidita. Asi u jednej tretiny pacientov s chronickou Q-horúčkou sa môže vyvinúť hepatitída. Táto môže byť symptomatická alebo klinicky nevýrazná, pozorovaná len v zmene biochemických ukazovateľov. U vážnejších prípadov môže dôjsť k nekróze pečenej buniek s granulomatózou. Najčastejším prejavom chronickej Q-horúčky je endokarditída, ktorá sa objaví na dávnejšie postihnutej chlopni. Napriek antibiotickej liečbe je mortalita veľmi vysoká (60 – 65 %). Ak sa Q-horúčka vyvinie počas tehotenstva, môže viesť k predčasnému pôrodu, nízkej pôrodnej hmotnosti, potratu. U detí prebieha Q-horúčka väčšinou subklinicky. Po prekonaní ochorenia vzniká celoživotná imunita. Q-horúčka však môže vyvolať tzv. nestérilnú imunitu, keď baktéria perzistuje v hostiteľovi

a môže spôsobovať relaps ochorenia. *C. burnetii* môže v kostnej dreni pretrvať bez symptómov aj 5 rokov, izolovaná bola aj zo srdcových chlopní dokonca aj po niekoľkoročnej liečbe tetracyklínom (Klement et al., 2011; Bauerfeind et al., 2016).

Infekcia u zvierat máva často chronický priebeh, môže viesť až k uhynutiu plodu.

76-ročný muž bol hospitalizovaný pre tri týždne trvajúcu únavu s horúčkou až do 37,8 °C a dýchavičnosť pri fyzickej námahe. Pacient trpel chronickou fibriláciou predsiení, lieky neužíval. Počas troch týždňov bol pacient úspešne preliečený kolchicínom a doxycyklínom, bol afebrilný s redukciou symptómov. Dva týždne po prerušení liečby sa symptómy perikarditídy objavili opäť s horúčkou až 39 °C. Röntgenový snímok bol v norme. Sérologické vyšetrenie na *Brucella* sp., *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydia pneumoniae* boli negatívne, dôkaz protilátok proti *C. burnetii* naznačoval chronickú infekciu. Následne si pacient spomenul, že navštívil svojich príbuzných, ktorí pracovali s ovčou vlnou. Stav pacienta sa po následnom preliečení doxycyklínom po týždni upravil (upravené podľa Ivič et al., 2016).

Laboratórna diagnostika

Na základe anamnézy a klinických príznakov je diagnostika Q-horúčky problematická, symptómy ochorenia sú nešpecifické (od prejavov podobných chrípke, cez atypické pneumónie, infekcie vyvolané chlamýdiami, mykoplazmami, legionelami).

Najčastejšie sa využíva sérologická analýza – špecifické protilátky sa dokazujú metódami KFR, ELISA a nepriamou imunofluorescenciou. Vhodné sú aj aj Dot-blot testy, WB, testy nepriamej hemolýzy, mikroaglutinácie a RIA. Pri akútnych infekciách sa protilátky detegujú hlavne proti LCV bunkám, kým pri chronickej infekcii je sérologická odpoveď proti antigénom oboch foriem. Antigény SCV formy sú menej imunogénne ako antigény LCV. Ako pozitívny výsledok sa hodnotí štvornásobný vzostup titra protilátok alebo sérokonverzia. Spoľahlivou diagnostickou metódou je PCR, nepatrí však medzi štandardné metódy. Priamy dôkaz infekčného agens (kultivácia, izolácia koxiel z krvi alebo spúta na bunkových kultúrach, alebo žltkových vakoch kuracích embryí) sa robí len výnimočne, hrozí tu riziko infekcie (Maurin & Raoult, 1999).

Terapia a prevencia

Na liečbu akútnej Q-horúčky sa používa tetracyklín, prípadne doxycyklín počas 14–21 dní (Ivič

et al., 2016). Alternatívou môže byť erytromycín v kombinácii s rifampicínom. Účinný je aj ciprofloxacín, ofloxacín, pefloxacín. Liečba býva najviac účinná, ak sa antibiotiká podajú počas prvých troch dní ochorenia, obyčajne sa však pacient vyliči aj bez liečby. U pacientov s ochoreniami srdcových chlopní sú účinné kombinácie tetracyklínu s antimalarikom hydroxychlorochinom, čím sa preventívne zabráni vzniku chronickej endokarditídy. Liečba chronickej endokarditídy je náročná a vyžaduje si kombinovanú liečbu. Najefektívnejšou kombináciou antibiotík sú chinolóny a rifampicín, liečba by však mala trvať 1 – 3 roky.

Na prevenciu je k dispozícii niekoľko druhov vakcín. V ohnisku nákazy treba zamedziť víreniu prachu, dezinfikovať prostredie, pracovné odevy a iné kontaminované predmety. Mlieko infikovaných kráv a kôz treba prevárať alebo pasterizovať. Spóram podobné formy *C. burnetii* môžu však byť rezistentné voči dezinfekčným prostriedkom, UV žiareniu, teplu, vysušeniu, tlaku a oxidačným látkam.

Ochorenie na Q-horúčku podlieha hláseniu (A-78, Avdičová et al., 2010).

C. burnetii spĺňa viaceré požiadavky pre efektívne biologické zbrane (riziková skupina 3). Dá sa pripraviť vo veľkom množstve (kultiváciou v žltkových vakoch kuracích embryí alebo v bunkových kultúrach) v aerosólovej forme, môžu sa ňou kontaminovať potraviny, tekutiny. Vo vonkajšom prostredí je životaschopná a virulentná dlhé obdobie (niekoľko rokov) a dá sa ľahko transportovať a uskladňovať. Je vysoko infekčná a už jediná baktéria je schopná vyvolať infekciu (Klement et al., 2011; Bauerfeind et al., 2016).

Rod *Francisella*

Všeobecná charakteristika

Francisella tularensis je vysoko infekčná baktéria, na vyvolanie ochorenia inhalačnou alebo inokulačnou cestou stačí 1 – 10 buniek. Baktéria vyvoláva tularémiu alebo zajačí mor.

Tento rod tvoria dva druhy – *F. tularensis* (so 4 biotypmi) a *F. philomiragia*. Rod *Francisella* patrí do skupiny intracelulárnych baktérií, ako sú napr. mykobaktérie, listérie, legionely, koxiely a ricketisie.

F. tularensis môže byť zneužitá aj ako biologická zbraň rôznymi spôsobmi, ale najpravdepodobnejšie vo forme aerosólu (Klement et al., 2011; Bauerfeind et al., 2016).

História

Ochorenie prvýkrát zaznamenal v r. 1911 McCoy. V r. 1912 Chapin izoloval pôvodcu ochorenia. Francis toto ochorenie dôkladne študoval v rokoch 1919 – 1928 a pomenoval ho tularémiu (podľa County Tulare v Kalifornii). Sovietskym vedcom Gaiskimu, Elbertovi, Somovi a Chateneverovi sa v rokoch 1936–1950 podarilo proti tularémii vyvinúť očkovaciu látku (Keim et al., 2007; Gürtler et al., 2009).

Fyziológia a štruktúra

Do rodu *Francisella* patria striktne aeróbne, gramnegatívne, opúzdrené nepohyblivé paličky. Veľkosť buniek je v rozmedzí od 0,4 – 0,6 µm × 0,8 – 1,0 µm. Je to fakultatívne intracelulárny patogén vybavený lipopolysacharidovým obalom, čo mu umožňuje prekonať aj nepriaznivé vonkajšie podmienky. Je rastovo náročný, na bežných médiách rastie slabšie alebo nerastie vôbec. Francisely sú veľmi odolné voči vonkajším vplyvom. Týždne vydržia plne virulentné v prachu, na obilí či vo vode, vlhkej pôde alebo v rozkladajúcich sa uhynutých zvieratách. Priame slnečné svetlo a bežné dezinfekčné prostriedky rýchlo znižujú až likvidujú ich virulenciu. V mrazených produktoch infikovaných zvierat môžu baktérie prežívať dlhšie ako tri roky. Baktéria je veľmi náročná na kultiváciu, vyžaduje špeciálne médiá s obsahom glukózy a cysteínu, ktorý je pre ne dôležitým rastovým faktorom. Ideálna teplota na jej rast je 37 °C. *F. tularensis* skvasuje uhlíkovodíky, glukózu bez tvorby plynu, ďalej fruktózu, manózu, levulózu. Sacharózu neskvasuje, produkuje H₂S. Oxidázová reakcia je negatívna, kataláza (3 % roztok H₂O₂) slabšie pozitívna, beta-laktamáza pozitívna, ureázový test sú negatívne. Na kultiváciu sa využíva McLeodova pevná pôda alebo tekutá pôda Chamberlainovo médium (Keim et al., 2007; Bauerfeind et al., 2016).

Patogenita a imunita

Patogenetický mechanizmus prebieha postupne. Adherencia k makrofágom je závislá na sérových opsonínoch (C3 zložka komplementu), nasleduje prienik do makrofágov, absorpcia do cytoplazmy bunky, lokalizácia vo fagozóme. Doteraz neobjasneným mechanizmom sa vo fagozóme zablokuje proces zneškodnenia, takže francisely za niekoľko hodín fagozóm opúšťajú. Perióda replikácie nastáva v cytoplazme asi po 24 hodinách, dochádza k apoptóze makrofágu, patogén sa uvoľňuje do extracelulárneho prostredia, napáda nové

makrofágy a celý proces sa opakuje. Okrem makrofágov môžu francisely napádať aj iné fagocytujúce bunky (neutrofily, eozinofily, dendritické bunky) a niektoré nefagocytujúce bunky (fibroblasty, hepatocyty, endoteliálne a epiteliálne bunky). Cieľovým orgánom týchto baktérií sú väčšinou lymfatické uzliny, pľúca, pleura, slezina, pečeň alebo obličky (Oyston, 2008). Pri neliečení sa baktérie pomnožia, preniknú do regionálnych lymfatických uzlín, kde sa ďalej rozmnožia a diseminujú ďalej do orgánov. Bakteriémia sa môže vyvinúť najmä vo včasných fázach infekcie. Prvotná reakcia organizmu na infekciu je lokálna, pričom sa vytvárajú hnisavé nekrózy, s infiltráciou polymorfonukleárnymi leukocytmi, makrofágmi, epitelovými bunkami a lymfocytmi (Keim et al., 2007; Bauerfeind et al., 2016).

Epidemiológia

Tularémia sa vyskytuje na severnej pologuli, najmä v oblasti Eurázie a Severnej Ameriky. Nevyskytuje sa vo Veľkej Británii, v Austrálii, Afrike a Južnej Amerike. Prírodným rezervoárom infekcie sú malé cicavce – hraboše, myši, potkany, veverice, králiky a zajace, ktoré sú infikované kliešťami, bodavými muchami, komármi a kontaktom s kontaminovaným prostredím. Človek sa môže nakaziť uhryznutím alebo uštipnutím infikovanými článkonožcami, manipuláciou s infikovanými zvieratami, kontaminovanou vodou, potravou alebo pôdou a vdýchnutím infikovaného aerosólu alebo prachu. Ochorenie sa častejšie vyskytuje u poľovníkov a lovcov, ktorí manipulovali s infikovanými kadávermi uhynutých zvierat. Časté sú aj laboratórne infekcie pracovníkov výskumných a diagnostických laboratórií pracujúcich s virulentnými kmeňmi *F. tularensis* (Gürtler et al., 2009).

V našich podmienkach sa tularémia najčastejšie prenáša pri priamom styku s infikovanými zajačmi, pri sťahovaní kože a pri kuchynskej úprave. Incidencia tularémie u ľudí na Slovensku má od epidémie v r. 2002 klesajúci trend. Nedávne štúdie však poukazujú na perzistentnú cirkuláciu francisel v prírodných ohniskách tularémie. V r. 2017 boli hlásené ohniská v okr. Nové Zámky a Galanta. Na západnom Slovensku bola napr. zistená až 27 % séropozitivita u koní (Antolová et al., 2018). Zaznamenaná bola tiež prevalencia *Francisella-like* baktérií v kliešťoch (Špitalská et al., 2018).

Poznáme niekoľko biotypov *F. tularensis*, ktoré sa odlišujú rôznym stupňom virulencie, epidemiologickými vlastnosťami a malými rozdielmi

v biochemických vlastnostiach (Keim et al., 2007; Bauerfeind et al., 2016). Biotyp *tularensis* (typ A) je vysoko virulentný kmeň, ktorý sa vyskytuje hlavne v Severnej Amerike a je pôvodcom až 90 % humánnej tularémie. Najčastejšími hostiteľmi tohto biotypu sú zajace a králiky. Infekcie sa vyskytujú častejšie v letnom období (jún–september) a vektorom ochorenia sú obyčajne kliešte. Vstupnou bránou infekcie býva koža (niekedy aj neporušená), mukózne membrány, gastrointestinálny trakt a pľúca. Vo vode môže *F. tularensis* prežiť pri teplote 4 °C najmenej päť mesiacov. Prenos infekcie z človeka na človeka sa doteraz nezistil. Biotyp *holarctica* (známy aj ako biovar *F. t. palearctica* alebo typ B) je menej virulentný. Vyskytuje sa častejšie v Európe a v Ázii. Prenáša sa drobnými cicavcami, hlavne hlodavcami (myši, hraboše, potkany, zajace). Zriedkavo končí smrťou. Hostiteľmi tohto biotypu sú prevažne hlodavce. Biotyp *novicida* bol charakterizovaný ako relatívne nevirulentný kmeň. Známe sú iba 2 prípady tularémie u ťažko imunokompromitovaných jedincov v Severnej Amerike, ktoré boli vyvolané *F. t. novicida*. V centrálnej Ázii sa ešte vyskytuje biotyp *mediaasitica*, ktorý je stredne virulentný. V súčasnosti máme o tomto poddruhu málo informácií.

Druh *F. philomiragia* má nízku virulenciu, vyskytuje sa na severnej pologuli. Rovnako ako *F. novicida* je aj *F. philomiragia* spájaný so septikémiou a invazívnymi systémovými infekciami.

Klinické prejavy

Inkubačná doba tularémie trvá spravidla 3 – 4 dni, v závislosti od infekčnej dávky môže kolísať v rozsahu od 2 – 10 dní. Typická je teplota 38 – 40 °C, bolesti hlavy, triaška, bolesti krížov, zápal nosovej sliznice a krku, kašeľ, príznaky zápalu pľúc (hnisavé spútum, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie, bolesť v hrudníku, bolesť v pohrudnici, vykašliavanie krvi). Môže sa objaviť nauzea, zvracanie, hnačky, potenie, teplota, slabosť, nevoľnosť, nechutenstvo a strata hmotnosti. Ochorenie môže mať u ľudí veľmi vážne, niekedy až fatálne následky. Klinické príznaky ochorenia závisia od vstupnej brány hostiteľa a od virulencie kmeňa. Ochorenie sa môže prejavovať ako ulceroglandulárna forma (cca 70 % prípadov v Európe a USA), infekcia sa sprvu prejaví na koži. Neskôr sa objaví horúčka, triaška, v mieste infekcie sa tvoria malé bolestivé vredy a zduria sa lymfatické uzliny (Gürtler et al., 2009). Asi v tretine prípadov je táto forma komplikovaná prítomnosťou hnisu, ktorý vyteká z lymfatických uzlín. Pri

glandulárnej forme sa ulcerácie nevytvárajú alebo sa rýchlo zahoja a ochorenie sa prezentuje iba postihnutými lymfatickými uzlinami. Pri okuloglandulárnej forme (asi 1 % prípadov) ide o bolestivú infekciu s hnisavým zápalom spojoviek, opuchom viečok a zväčšením lymfatických uzlín na postihnutej strane. Forma inaparentná sa vyskytne u 10 % prípadov a infekcia sa prejaví iba vzostupom protilátok. Abdominálna forma sa prejavuje horúčkami, hnačkami, bolesťami brucha a zväčšením sleziny. Pri tyfoidnej generalizovanej forme (od 10 % až 15 % prípadov) nie je brána vstupu často známa, predpokladá sa však požitie kontaminovanej potravy alebo nápojov. Táto forma je sprevádzaná krvácaním a vredmi v tráviacich ústrojoch, bolesťami brucha, zvracaním, hnačkami, septikémiou, multiorgánovým zlyhaním a končí endotoxínovým šokom. Pri neliečení je táto forma ochorenia v 30 – 60 % letálna. Plúcna forma vzniká po vdýchnutí infekčného aerosólu, napr. pri prácach so senom alebo slamou, kontaminovanými močom hlodavcov. Máva ťažký priebeh s asi 50 % letalitou u neliečených prípadov. Môže prebiehať pod obrazom atypickej pneumónie, zápalom pohrudnice a lymfadenopatiou. Komplikáciou môže byť až meningitída, perikarditída, osteomyelitída (Keim et al., 2007; Bauerfeind et al., 2016).

38-ročný muž sa v ambulancii prvej pomoci sťažoval na horúčku, celkovú nevoľnosť a bolestivé svalstvo na ľavej nohe. Zdravotné komplikácie začali krátko po jeho návrate z dovolenky vo Fínsku. Vyšetrenie u lekára preukázalo zdurené lymfatických uzlín, opuch ľavého lýtky a výraznú hnisavú nekrózu (eschar) na dolnej časti nohy. Z hľadiska diferenciálnej diagnózy sa zvažovala infekcia rickettsiami alebo tularémiou. Z hnisu z rany pacienta bola izolovaná *Francisella tularensis* poddruh holarctica. Sérologické vyšetrenie taktiež naznačovalo infekciu *F. tularensis*. Pacient bol perorálne preliečený doxycyklínom a po niekoľkých dňoch sa úplne zotavil (upravené podľa Limper et al., 2009).

Tularémia patrí medzi najrizikovejšie ochorenia, preto si zaobchádzanie s franciselou vyžaduje najprísnejšie bezpečnostné opatrenia. Pri odbere, transporte a hlavne pri spracovávaní vzoriek v laboratóriu je potrebné postupovať veľmi obozretné. Všetky práce s infekčným materiálom sa musia vykonávať v laboratóriách spĺňajúcich úroveň biologickej ochrany 3. stupňa (Klement et al., 2011).

Laboratórna diagnostika

Pre spoľahlivý dôkaz tularémie sa využíva kombinácia niekoľkých metód. Jedná sa o kultivačné, sérologické analýzy, priamu detekciu pomocou imuno fluorescencie a molekulárne metódy. Najčastejšie ide o PCR analýzu a real-time PCR. Analýza pomocou imuno fluorescenčnej metódy môže vykazovať falošne pozitívne výsledky. Na kultiváciu sa podľa klinickej formy tularémie využíva aspirát z lymfatických uzlín, spútum, krv na hemokultiváciu, ster z infikovaných vredov, sekrét zo spojkového vaku, žalúdočná šťava alebo stolica. Najčastejšie sa na diagnostiku tularémie využíva sérológia, aglutinačný test, ELISA. V menšej miere sa využívajú mikroaglutinačná metóda a WB (Gürtler et al., 2009; Bauerfeind et al., 2016).

Terapia a prevencia

Terapiu tularémie je potrebné konzultovať s infektológom. Liekom voľby je streptomycín, podáva sa počas 1 až 2 týždňov, alternatívne sa môže podať gentamicín (10-dňová terapia). Podáva sa samostatne alebo v kombinácii s tetracyklínom. V akútnych prípadoch ochorenia sa odporúča aplikovať streptomycín alebo gentamycín. Tetracyklíny a chloramfenikol sa používajú ako profylaxia po dobu 14 dní. Po liečbe tetracyklínom a chloramfenikolom môže dôjsť k relapsu. V prípade meningitídy sa na liečbu používa kombinácia chloramfenikolu so streptomycínom alebo kombinácia cefalosporínov III. generácie so streptomycínom alebo gentamycínom. Pri rozsiahlejšom poškodení lymfatických uzlín sa odporúča ich chirurgická extirpácia (Bauerfeind et al., 2016).

Pre plošnú profylaxiu sa vakcinácia neodporúča. Gaiského–Elbertova vakcína sa pripravuje zo živých avirulentných kultúr *F. tularensis*, biotypu holarctica, no odporúča sa len pre pracovníkov výskumných a diagnostických laboratórií. Prekonanie ochorenia zanecháva dlhoročnú imunitu. Prevencia proti tularémii spočíva v zabezpečení skládok steliva a krmiva pred hlodavcami, dezinfekcii a deratizácii v endemických oblastiach, dôležitá je aj ochrana zdrojov pitnej vody pred kontamináciou, individuálna ochrana pred kliešťami a bodavým hmyzom (repelentné prípravky, odev), tepelná úprava mäsa pri kuchynskej úprave, aktívna imunizácia v prevencii vybraných skupín obyvateľov. Interhumánny prenos ochorenia zatiaľ nebol preukázaný. Z dôvodov veľkého rizika infekcie sa autopsia mŕtvol neodporúča. Ochorenie podlieha povinnému hláseniu (Avdičová et al., 2010, A21).

Pri bioteroristickom alebo vojenskom zneužití je predpoklad, že by sa mohli použiť aj mikroorganizmy rezistentné na antibiotiká, preto by sa mala terapia riadiť výsledkami testov citlivosti (Keim et al., 2007; Klement et al., 2011).

Rody *Rickettsia* a *Orientia*

Zástupcovia týchto rodov sú striktne intracelulárne baktérie, ktoré sa prenášajú vektormi, najčastejšie kliešťami, všami, roztočmi a blchami. Jednotlivé druhy baktérií vyvolávajú závažné ochorenia ľudí a zvierat po celom svete.

Všeobecná charakteristika

V súčasnosti je známych 30 druhov rickettsií, pričom 20 z nich je patogénnych, vrátane etiologického agens smrteľného epidemického škvrnitého týfusu a americkej klieštovej horúčky (RMSF). Asi 60 ďalších druhov rickettsií, ktoré boli izolované alebo detegované v kliešťoch, sú doteraz charakterizované ako nepatogénne, neúplne popísané a/alebo nekultivovateľné druhy. Medzi nekultivovateľnými druhmi rickettsií je 15 potenciálne nových druhov a sú klasifikované ako *Candidatus* spp. Čelad *Rickettsiaceae* (trieda *Alphaproteobacteria*, rad *Rickettsiales*) pozostáva z troch rodov: *Rickettsia*, *Orientia* a od roku 2009 aj rickettsiám podobný rod (*rickettsia-like*) *Candidatus* *Cryptoprodotis polytropus*. Rody *Rickettsia* a *Orientia* predstavujú dve súvisiace evolučné línie, ktoré boli kedysi považované za členov jedného rodu, zatiaľ čo rod *Candidatus* *Cryptoprodotis polytropus* zahŕňa baktérie izolované z kliešťov, ktoré nevyvolávajú ochorenia u ľudí.

Na základe morfológických, antigénnych a metabolických vlastností sú zástupcovia rodu *Rickettsia* (Tabuľka 7) doteraz klasifikovaní do troch skupín (Oteo & Portillo, 2012; Rauch et al., 2018; Shpynov et al., 2018):

a) Skupina škvrnitých horúčok (SFG), veľká skupina asi 32 druhov, ktorá zahŕňa druhy prenášané kliešťami r. *Ixodidae*, ako napr. *Rickettsia cono-*

ri – pôvodca stredomorskej škvrnitéj horúčky (MSF), *R. rickettsii*, pôvodca RMSF (má viac ako 12 samostatných patogénnych poddruhov), *R. slovaca* – pôvodca TIBOLA, DEBONEL a i.

b) Skupina týfusových horúčok (TG) prenášaná blchami a všami, kam patrí *R. typhi*, pôvodca endemického myšacieho týfusu a *R. prowazekii*, pôvodca návratného škvrnitého týfusu.

c) Skupina *R. tsutsugamushi*/*Orientia tsutsugamushi* prenášaná pohryznutím alebo exkrementmi infikovaného hmyzu (blchy, vši, roztoče), etiologické agens horúčky *tsutsugamushi*. Zistilo sa, že *Rickettsia tsutsugamushi*, pôvodne zaradená do čelade *Rickettsiaceae*, vykazuje špecifické fenotypové a molekulárne vlastnosti, čo viedlo k jej preradeniu do príbuzného rodu *Orientia*.

V poslednom desaťročí sa vďaka moderným molekulárno-biologickým technikám zvýšil počet novo identifikovaných a charakterizovaných druhov rickettsií. Skupina línie AG pozostáva z druhov *Rickettsia bellii* a *Rickettsia canadensis* (predtým *Rickettsia canada*), obe sú prenášané kliešťami; zatiaľ čo skupina TRG predstavuje druhy *Rickettsia akari* (prenášaná roztočom, pôvodca rickettsiových kiahní (rickettsial pox), *Rickettsia australis* (prenášaná kliešťami, pôvodca týfusu severného Queenslandu) a *Rickettsia felis* (prenášaná blchami, pôvodca horúčky *flea-borne spotted fever*).

Rod *Orientia* tvoria druhy *Orientia tsutsugamushi* a *O. chuto*, obidva patogény vyvolávajú u ľudí japonskú riečnu horúčku *tsutsugamushi* (z japonského „*tsutsuga*“ – malý a nebezpečný a „*mushi*“ – roztoč, scrub typhus alebo bush typhus, horúčka kedani). Opísaný je veľký počet sérotypov: Karp (predstavuje približne 50 % všetkých infekcií), Gilliam (25 %), Kato (menej ako 10 %), Shimokoshi, Kuroki, Kawasaki, ale vzhľadom na veľkú variabilitu sa objavujú stále nové sérotypy. Rozmanitosť medzi kmeňmi *O. tsutsugamushi* je väčšia ako rozmanitosť medzi druhmi rodu *Rickettsia*. Fylogenetické analýzy založené na homológii 56 kDa typovo špecifických antigénových génov klasifikujú izolá-

Tabuľka 7. Prehľad patogénnych druhov rodu *Rickettsia* (upravené podľa Gürtler et al., 2009)

Druh	Ochorenie	Vektor
<i>R. acari</i>	Rickettsiálne kiahne	Roztoče
<i>R. conorii</i>	Stredozemná škvrnitá horúčka	Kliešte
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Návratný škvrnitý týfus	Vši
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Horúčka Skalistých hôr	Kliešte
<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA/DEBONEL	Kliešte
<i>Rickettsia typhi</i>	Endemický myšací týfus	Blchy

ty *Orientia* z Číny, Kórey, Japonska a juhovýchodnej Ázie do siedmich genotypov. Všetky izoláty s pôvodom v JV Ázii, vrátane prototypu kmeňov Gilliam a Karp, izolovaných v Barme a Novej Guinei, sú fylogeneticky vzdialené od izolátov z Japonska, Kórey a Číny, čo naznačuje, že kmene *O. tsutsugamushi* rozšírené v SV a JV Ázii sa evolučne odchýlili (Oteo & Portillo, 2012).

História

Vek ricketsií sa datuje na približne 150 miliónov rokov. Horúčka Skalistých hôr sa prvýkrát objavila v r. 1896 v údolí Idaho, USA. Ako prvý identifikoval a pôvodcu horúčky, *R. rickettsii*, v r. 1902 študoval H. Ricketts. Pri práci s chorými sa nakazil a v r. 1910 infekcií podľahol. Český zoológ a parazitológ S. J. M. von Prowazek (1875–1915) sa spolu s H. da Rocha Lima nakazili týfusom pri ošetrovaní ruských vojnových zajatcov v zajateckom tábore. Prof. Prowazek krátko nato infekcií podľahol. H. da Rocha Lima pôvodcu horúčky na jeho počesť pomenoval *Rickettsia prowazekii*. Epidemický týfus bol známy od 16. storočia a súvisel s hladom a vojnami. Usmrtil, prípadne spôsobil veľké utrpenie viac ako 100 000 ľuďom v 2. svetovej vojne.

Orientia tsutsugamushi prvýkrát izolovali a opísali v Japonsku autori M. Nagayo a N. Ogata v rokoch 1930 – 1931.

Prvú izoláciu *R. slovaca* zaznamenali vedci v roku 1968 v kliešťoch *Dermacentor marginatus* zozbieraných na Slovensku (Řeháček, 1984). Tento druh bol neskôr opísaný ako agens kliešťovej lymfadenopatie a sérologicky dokázaný u pacientov so zväčšenými lymfatickými uzlinami a prítomnosťou chrástky (eschar) ako následok po uhryznutí kliešťom (Cazorla et al., 2003).

Fyziológia a štruktúra

Rickettsie sú pleomorfné, striktnie intracelulárne, nepohyblivé gramnegatívne paličky, ktoré napádajú bunky retikuloendotelového systému, hlavne monocyty a bunky endotelu (množia sa hlavne v endotelových bunkách malých krvných ciev, čo spôsobuje vaskulitídu). Šírka týchto parazitických baktérií je 0,3 – 0,5 µm, dĺžka 0,8 – 2,0 µm. Štruktúrou sú podobné gramnegatívnym paličkám, nie sú však schopné prežiť mimo žijúcich organizmov. Baktérie sú schopné prežívať len vo vnútri eukaryotických buniek, preto sa môžu kultivovať iba na tkanivových kultúrach alebo v žltkových vakoch kuracích embryí. Rast ricketsií sa prejavuje tvorbou plakov. Rickettsie zo skupiny týfusových horúčok tvoria plaky veľkosti

1 mm po 8 – 10 dňoch, rickettsie skupiny škvrnitých horúčok tvoria plaky 2 – 3 mm veľké v rozmedzí 5 – 8 dní (Bauerfeind et al., 2016).

Bunková stena ricketsií má zloženie typické pre gramnegatívne paličky, obsahuje peptidoglykánovú vrstvu a lipopolysacharid (LPS); avšak peptidoglykánová vrstva je veľmi tenká (nefarbí sa podľa Grama) a LPS má len slabú endotoxínovú aktivitu. Rickettsie produkujú endotoxín, ktorého funkcia nie je doteraz známa. Obsahujú tiež veľa antigénov, napr. lipopolysacharidy, lipoproteíny, proteíny vonkajšej membrány, „heat shock“ proteíny.

Rod je rozdelený do dvoch antigénne odlišných skupín – imunodominantný vonkajší membránový proteín A (OmpA) sa tvorí len v skupine ricketsií vyvolávajúcich horúčky. Ďalší vonkajší membránový proteín, vysoko konzervovaný OmpB, sa vyskytuje vo všetkých druhoch *Rickettsia*. OmpA aj OmpB majú skrížene reaktívne a druhovo špecifické epitopy, obidva majú charakteristiky β-autotransportérov. Medzi adhezíny ricketsií patria OmpA, OmpB, Sca1 a Sca2.

Vysvetlenie parazitickej povahy týchto baktérií umožnilo až sekvenovanie genómu *R. prowazekii*. Sekvenčnou analýzou sa zistilo, že veľkosť ich genómu je menšia ako 1,4 Mb a chýbajú im gény kódujúce mnohé esenciálne enzýmy. Rickettsie zo skupiny škvrnitých horúčok (SFG) rastú pri optimálnej teplote 32 °C. Obsah G + C v ich genóme sa pohybuje medzi 32 % až 33 %. Naopak, rickettsie zo skupiny týfusových horúčok (TG) rastú pri optimálnej teplote 35 °C, obsah G + C v ich genóme je 29 % (Oteo & Portillo, 2012; Rauch et al., 2018). U *Rickettsia felis* sa pomocou sekvenovania genómu prvýkrát dokázala prítomnosť konjugatívneho plazmidu u intracelulárnej baktérie. Týmto sa dokázalo, že konjugácia mohla hrať dôležitú úlohu v evolúcii ricketsií. Navyše sú to baktérie schopné produkovať adenoín trifosfát (ATP) prostredníctvom cyklu trikarboxylovej kyseliny alebo môžu pôsobiť ako energetické parazity využívajúce ATP hostiteľskej bunky, pokiaľ je k dispozícii. Nie sú schopné syntetizovať ani degradovať nukleozid monofosfáty, ani využívať glukózu. Ako hlavný zdroj energie využívajú glutamát.

Izolácia *R. rickettsii* vyžaduje laboratórium BSL-3 a odbornú znalosť so zachádzaním s nebezpečným patogénom (Klement et al., 2011; Shpynov et al., 2018).

Orientia tsutsugamushi je malá (0,3 – 0,5 µm × 0,8 – 1,5 µm gramnegatívna, striktnie intracelulárna baktéria. Od ostatných členov radu *Rickettsiales*

sa líši štruktúrou bunkovej steny, ktorá neobsahuje lipopolysacharid (LPS) ani peptidoglykán (PG), nefarbí sa podľa Grama, vhodnejšie je farbenie podľa Gimeneza. Obsahuje však veľké povrchové proteíny (56 kDa) a niekoľko malých (110, 80, 46, 43, 39, 35, 28, 25 kDa) povrchových proteínov.

Obe skupiny organizmov sú najlepšie farbitelné podľa Giemsa alebo Machiavelleho a Gimeneza, alebo s použitím priamych fluorescenčných analýz (Klement et al., 2011; Shpynov et al., 2018).

Patogenita a imunita

Baktérie *Rickettsia* a *Orientia* vstupujú do eukaryotických buniek, naviažu sa na bunkové povrchové receptory hostiteľa a stimulujú fagocytózu. Po ich pohltení produkujú rickettsie a orientie fosfolipázu a aby prežili, uvoľňujú sa do cytoplazmy. V bunkách hostiteľa sa delia binárnym delením (generačná doba je pomalá, trvá 9 až 12 hodín).

Striktne intracelulárne rickettsie zo skupiny škvrnitých horúčok – SFG parazitujú v cytoplazme a v jadre infikovaných buniek, schopné sú polymerizovať aktín, čím môžu vstupovať do jadra hostiteľskej bunky. Z buniek sú permanentne vylučované prostredníctvom fylopodií – dlhých cytoplazmatických výbežkov. Na rozdiel od toho rickettsie skupiny týfusových horúčok – TG nie sú schopné polymerizovať aktín. Nachádzajú sa iba v cytoplazme hostiteľskej bunky (nevstupujú do jadra bunky) a po lýze bunkovej membrány sa baktérie uvoľňujú. Akonáhle sú tieto baktérie uvoľnené z hostiteľskej bunky, sú nestabilné a rýchlo hynú.

Patogenéza je primárne založená na deštrukcii infikovaných hostiteľských buniek replikujúcimi sa baktériami. Deštrukcia endotelových buniek má za následok presakovanie krvi a následné poškodenie orgánu alebo tkaniva. Rickettsie infikujú prostredníctvom fagocytózy, ktorá je indukovaná patogénom, predovšetkým endotelové bunky. Keď sa už nachádzajú v hostiteľskej bunke, baktérie vyvolávajú lýzu fagozómovej membrány fagozómu a prenikajú do cytoplazmy, kde sa replikujú. Spôsob, akým patogén opúšťa hostiteľskú bunku, sa odlišuje podľa konkrétneho druhu. *R. prowazeki* bunky lyzuje, zatiaľ čo *R. rickettsii* sa z buniek vysunie stimuláciou polymerizácie G a F aktínu hostiteľskej bunky prostredníctvom lokálnych výbežkov (filopódií).

Pri eliminácii infekcie hrajú veľký význam humorálna aj celulárna imunita. Protilátkami opsonizované rickettsie sú fagocytované a usmrtené makrofágmi a vyvíja sa hypersenzitivita oneskoreného

typu (IV. typu). Po uvoľnení z fagozómov, rickettsie rastú voľne v cytoplazme buniek, delia sa binárnym delením.

Zástupcovia rodu *Orientia* sa rozmnožujú v eukaryotických bunkách a patogenéza ochorenia je charakterizovaná rozsiahlou vaskulitídou a perivaskulitídou sprevádzanou infiltráciou mononukleárných buniek do postihnutých orgánov. Endoteliálne bunky a fagocyty (dendritické bunky a makrofágy) sú primárnym cieľom infekcie *O. tsutsugamushi*. Zápalové reakcie sprostredkované špecifickými cytokínmi a chemokínmi infikovaných hostiteľských buniek sú asociované s antibakteriálnou imunitou v tkanivách. *O. tsutsugamushi* vychádza cez bunkovú membránu pučaním a zostáva obalená v hostiteľskej membráne, keď infikuje ostatné bunky. Môžu dokonca slúžiť aj ako replikačné zásobníky. *O. tsutsugamushi* zhoršuje migráciu dendritických buniek z miesta infekcie do lymfatických uzlín, čo môže oddialiť iniciáciu imunitnej odpovede. Intracelulárny patogén sa aktívne vyhýba bunkovej autofágii. Môže to viesť k imunopatologickým zmenám vrátane akútnej CD4⁺ T lymfopénii, masívnej apoptózy a preferenčného zvýšenia aktivovaných CD8⁺ T buniek.

Vzhľadom na veľkú antigénovú variabilitu baktérie nevzniká skupinovo špecifická imunita makroorganizmu (imunita vyvolaná voči jednému kmeňu neznamena imunitu voči inému kmeňu). Možná je tiež opakovaná infekcia u toho istého jedinca, čo komplikuje prípravu vakcíny (Oteo & Portillo, 2012; Rauch et al., 2018; Shpynov et al., 2018).

Epidemiológia

Rickettsie zo skupiny škvrnitých horúčok (SFG) sa prenášajú infikovaným kliešťom (hlavne *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*), pričom sa najviac infekcií vyskytuje v období apríl až september, kedy dochádza k častejšiemu kontaktu s kliešťami (Oteo & Portillo, 2012; Rauch et al., 2018). Rickettsie v kliešťoch sú v dormantnom štádiu, k ich aktivácii dochádza počas nasávania krvi kliešťom. Prechádzajú do slín kliešťov. Aby došlo k prenosu pôvodcu infekcie na človeka, je potrebná dlhšia expozícia (24 – 48 hodín) infikovaného kliešťa.

V Japonsku, Afrike a Austrálii sa v 80. a 90. rokoch minulého storočia objavili nerozpoznané horúčky spôsobené *R. japonica*, *R. africae* a *R. honei*. *R. rickettsii* sa vyskytuje na každom kontinente okrem Antarktídy. Rickettsie sa vyskytujú v mnohých krajinách južnej a strednej Európy, Ázii aj Afrike. Na území Slovenska sa zistila prítomnosť 5 druhov

ricketsií prenášaných kliešťami – *Rickettsia slovaca*, *R. raoultii*, *R. monacensis*-IRS3 a -IRS4, *R. helvetica*, *R. conorii conorii* a 1 druh *R. africae* objavený v blchách. *R. raoultii* je dominantným druhom (Špitalská et al., 2018). Vektormi sú kliešte, najmä *Ixodes ricinus* a *Haemaphysalis concinna* s premorenosťou v ohnisku výskytu od 1 – 2 %. Následne bola dokázaná aj v Gruzínsku, Nemecku, Grécku a Turecku. V r. 2012 boli *R. slovaca* a *R. raoultii* dokázané aj v SZ Číne.

Vektorom *R. prowazekii* (TG) je voš šatová (lat. *Pediculus humanus corporis*), jeho hostiteľom a aj rezervoárom je výlučne človek. V Amerike je jeho prírodným rezervoárom hlodavec Poletuška asapan (lat. *Glaucomys volans*) a spôsobuje príležitostne tzv. sylvatický týfus (Bozeman et al., 1975). Výskyt *R. prowazekii* je celosvetový. Epidemický škvrnitý týfus vyvolaný *R. prowazekii* sa zriedkavo vyskytuje hlavne u turistov a utečencov. Ohniská výskytu sú prevažne v chladnejších mesiacoch. *R. prowazekii* je považovaná za bioteroristické agens triedy B, môže sa šíriť prostredníctvom aerosólu, artropódami a má závažný klinický priebeh, v neliečených prípadoch končiaci smrťou (Klement et al., 2011).

Zástupcovia rodu *Candidatus Cryptoprodotis polytropus* sa vyskytujú celosvetovo a niektoré môžu byť pre človeka patogénne. Prenášajú sa kliešťami r. *Ixodes*, *Derma-centor* a *Haemaphysalis* (Gürtler et al, 2009; Bauerfeind et al., 2016).

Vektorom a rezervoárom *Orientia tsutsugamushi* sú pravdepodobne roztoče z rodu *Leptotrombidium*). Ochorenie sa vyskytuje v Ázii, Austrálii a na Tichomorských ostrovoch. Prenáša sa na ľudí larvami roztočov, ktoré poškodzujú kožu hostiteľa. Infekcia sa môže preniesť len po prisatí larvy infikovaného roztoča. V prírode sa larvy živia cicaním krvi kryš a iných hlodavcov. Vylučujú zvláštny enzým, ktorý natrávi tkanivo, ktoré larvy ľahko vysajú. Tento enzým vyvoláva výrazné lokálne podráždenie kože v podobe chrasty so zápalovým lemom. Dospelé jedince parazitujú na bezstavovcoch a na vajíčkach hmyzu. Podmienkou prežitia lariev je vysoká pôdna vlhkosť so stojatou vodou a vyššia teplota prostredia. Roztoče sú rezervoárom aj vektorom a prenášajú baktériu transovariálne. Možnosť infekcie je vysoká najmä pri brehoch riek a v dažďových pralesoch. Obzvlášť sú riziku nakazenia vystavení účastníci dobrodružných ciest na Ďalekom východe, v JV a V Ázii, na Pacifických ostrovoch, v Severnej Austrálii, kde je ochorenie endemické (cca 1 milión prípadov do roka), najmä ak odpočívajú alebo nocujú v divočine (Bauerfeind et al., 2016).

Klinické prejavy

Pôvodcom horúčky Skalistých hôr (RMSF) je *Rickettsia rickettsii*. Ide o akútne prebiehajúce infekčné ochorenie, ktoré sa vyskytuje takmer výlučne v Južnej a Severnej Amerike. Pacienti trpia horúčkou, silnými bolesťami hlavy a myalgiou. Charakteristickým znakom je makulopapulárna vyrážka spojená s horúčkou. Vyskytuje sa u 90 % pacientov. Asi u 49 % pacientov sa vyrážky vyskytnú v prvých 3 dňoch ochorenia. Charakteristické vyrážky sa objavujú ako malé, ploché, ružové škvrny, ktoré sa objavujú okolo zápästia, predlaktia, členkov a nôh. V priebehu ochorenia sa vyrážka mení na tmavo červenú až purpurovú a vyskytuje sa asi v 36 – 82 %. V ťažkých prípadoch sa môže objaviť nekróza a gangréna končatín. Pri ťažkých komplikáciách, ale aj pri oneskorenej terapii, sa môže objaviť nevoľnosť, pomätenosť, strata vedomia a žlté sfarbenie kože. Môžu sa objaviť poruchy krvného obehu s poklesom krvného tlaku, zlyhaním srdca a obličiek, ktoré v priebehu krátkej doby vedú k smrti postihnutého. Tieto komplikácie sa najčastejšie objavujú u starších pacientov – mužov, Afroameričanov, alkoholikov.

Kliešťová lymfadenopatia (TIBOLA/DEBONEL) je ulcerózna lézia vo vlasatej časti hlavy so zväčšenými lymfatickými uzlinami. Infekčné agens je *Rickettsia slovaca*, ktorá bola pôvodne považovaná za nepatogénnu rickettsiu. Až v roku 1997 sa vo Francúzsku zdokumentoval prvý prípad humánnej infekcie. *R. slovaca* vyvoláva druhú najčastejšiu rickettsiózu v Európe. Ochorenie bolo zaznamenané v Maďarsku, Španielsku, Francúzsku, Taliansku, Portugalsku. Klinické príznaky predstavujú skratku „TIBOLA,“ v Španielsku sa označujú ako „DEBONEL“ (z anglického *Derma-centor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy*). Ochorenie sa prejavuje bolesťami hlavy, miernou horúčkou a bolestivou lokálnou lymfadenopatiou. Vyrážka sa veľmi nevyskytuje. Ďalšími príznakmi môže byť alopecia, ktorá môže trvať aj niekoľko mesiacov po ukončení terapie.

Príkladom klinického prípadu je kazuistika 79-ročnej ženy, ktorá si šesť dní po pobyte v prírode našla kliešťa na temene hlavy. Kliešť bol identifikovaný ako *Derma-centor marginatus*. Pacientka navštívila lekára o deň neskôr pre 38 °C horúčku a myalgiu. Napriek terapii amoxicilínom jej horúčka stúpala a tak bola o štyri dni neskôr vyšetrená vo fakultnej nemocnici. V tom čase už mala vysokú horúčku, na mieste prisatia kliešťa sa ukázala

nekrotická čierna lézia s erytematóznym okrajom priemeru 4 cm. Zaznamenaná bola aj lymfadenopatia a papulózná vyrážka na hrudníku a na ramenách. Rutinné krvné testy boli negatívne. Kožná biopsia z hlavy, vzorka séra, ako aj kliešť boli odoslané do špecifického laboratória na diagnostiku prípadnej rickettsiálnej infekcie. Pacientka bola preliečená doxycyklínom po dobu 15 dní a jej stav sa zlepšil. Pri kontrole o 1 mesiac neskôr sa sťažovala na únavu a nespavosť; o 2 mesiace neskôr sa však úplne zotavila, hoci sa na mieste prisatia kliešťa objavila alopecia. *R. slovaca* bola dokázaná v kliešťovi, ako aj v kožnej biopsii pomocou PCR. Sérokonverzia, stanovená nepriamou imunofluorescenciou, preukázala prítomnosť titrov protilátok proti *R. slovaca* aj *R. conorii* (upravené podľa Cazorla et al., 2003).

Pôvodcom Stredozemnej škvrnatej horúčky (MSF) je *R. conorii* subsp. *conorii*, inkubačná doba infekcie je cca 7 dní (4 – 21 dní). Asi v 70 % prípadov sa v mieste prisatia kliešťa objaví zaschnutý povrch rany (príškvar, eschara). Prítomná je vysoká horúčka, zimnica, bolesť hlavy, fotofóbia, bolesti svalov. Asi 3 – 5 dní po začiatku horúčky sa objaví makulopapulárna vyrážka na dlaniach a chodidlách, niekedy aj v oblasti trupu. Väčšinou dochádza k pomalému zotaveniu, ale sú prípady s veľmi vážnym priebehom ochorenia. Závažné až fatálne príznaky sa objavujú u 1 – 30 % infikovaných pacientov. K závažným príznakom ochorenia patrí napr. vaskulitída, renálne alebo multiorgánové zlyhanie, s mortalitou okolo 33 % hlavne u diabetických pacientov, alkoholikov, pacientov s chronickým ochorením obličiek a pod.

Infekciu návratného škvrniteho týfusu (*Thyphus exanthematicus*, epidemický škvrnitý týfus, klasický škvrnitý týfus, Brillouva-Zinsserova choroba) vyvoláva *Rickettsia prowazekii*. Príznakmi ochorenia sú silná bolesť hlavy, pretrvávajúca vysoká horúčka, kašeľ, vyrážky, silné bolesti svalov, triaška, klesajúci krvný tlak, strnulosť, citlivosť na svetlo a v niektorých prípadoch aj delírium. Vyrážky sa začínajú tvoriť asi 4 – 5 dní potom, ako sa objaví horúčka, najprv na hrudníku s rozšírením na trup a končatiny. Príznakom spoločným pre všetky formy týfusu je horúčka, ktorá môže dosiahnuť 40 °C, s trvaním 8 – 14 dní. Ochorenie môže vyvolať aj rôzne komplikácie – encefalitídu, hluchotu, infekciu srdcového svalu až smrť. Po prekonaní choroby človek získava imunitu. Ak sa choroba objaví po 10 rokoch, označuje sa ako Brillouva-Zinsserova

choroba a má miernejší priebeh. Vyskytuje sa u pacientov po dlhom období latencie (podobne ako v prípade ovčích kiahní a pásového oparu).

Endemický týfus (myšací týfus) vyvoláva *Rickettsia typhi*. Vyskytuje sa celosvetovo. Prejavuje sa náhlou horúčkou, zimnicou, bolesťami hlavy a svalov (1 až 2 týždne po infekcii). Škvry sa začínajú objavovať na trupe a rozširujú sa na končatiny. Ochorenie má mierny priebeh a spontánne ustúpi aj bez liečby.

Pôvodcom horúčky Tsutsugamushi je *Orientia tsutsugamushi*. Infekcia virulentnými kmeňmi je charakterizovaná nešpecifickými príznakmi podobnými chrípke – náhlým nástupom horúčky (trvajúca 1 – 2 týždne), triašky, bolesťami hlavy, difúznou, makulárnou a/alebo makulopapulárnou vyrážkou v mieste pohryznutia (objaví sa koncom prvého týždňa), nekrózou, pneumóniou, myokarditídou a diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou a myalgii (centrifugálne šírenie). Mortalita je pri hromadnom výskyte rôzna. Komplikovaný krovinný týfus zahŕňa meningoencefalitídu, respiračné a renálne zlyhanie, ktoré sa môžu vyvinúť až do závažného multiorgánového zlyhania. „Scrub týfus“ je hlavnou príčinou nediferencovaného horúčkovitého ochorenia v mnohých oblastiach Ázie, objavujú sa aj nové lokálne ohniská (Bauerfeind et al., 2016; Rauch et al., 2018).

Laboratórna diagnostika

Počiatočná diagnóza je založená na klinickom obraze, terapia nastupuje ešte pred mikrobiologickým dôkazom pôvodcu infekcie (tzv. empirická liečba). Primárnou laboratórnou metódou sú sérologické testy (MIF, IFA, EIA) (Gürtler et al, 2009). Test MIF dokazuje prítomnosť protilátok proti vonkajším membránovým proteínom (druhovo špecifický) a LPS antigénu. Pretože LPS antigén je pre rickettsiálne druhy špecifický, musí sa výsledok testu potvrdiť Western blotom. Citlivosť a špecifickosť MIF je vysoká, hladiny protilátok je možné dokázať už v druhom týždni ochorenia. K dispozícii sú tiež komerčne pripravené enzýmové imunoanalýzy, v porovnaní s MIF sú však menej citlivé a špecifické. V súčasnosti sa v mnohých referenčných laboratóriách používajú na diagnostiku rickettsiálnych ochorení z vyrážky (chresta, eschara) špecifické PCR testy, pre analýzu vzoriek krvi však nie sú vhodné. Izolácie patogénov v tkanivových kultúrach alebo v kuracích embryách sa vykonávajú v referenčnom laboratóriu s úrovňou biologickej bezpečnosti 3. stupňa. Na farbenie intracelulárnych baktérií vo vzorkách bioptických tkanív je možné po-

užiť špecifické fluoresceínom značené protilátky (úspešnosť záchytu je 70 %). Tento priamy dôkaz antigénov *R. rickettsiae* je rýchlou a špecifickou metódou na potvrdenie klinickej diagnózy Horúčky Skalístých hôr, no k dispozícii je tento test iba v referenčných laboratóriách. *Orientia* sa môže vizualizovať pomocou fluorescenčnej mikroskopie s použitím akridínového oranžového farbiva, ktoré umožňuje diferenciáciu fyziologicky aktívnych buniek od odumretých buniek patogénov. Životaschopné mikroorganizmy fluoreskujú jasne oranžovo až do červena, zatiaľ čo neživé bunky sa v cytoplazme svojich hostiteľských buniek javia zelené (Klement et al., 2011; Murray, et al., 2016; Rauch et al., 2018).

Od roku 2014 na Slovensku pracuje Národné referenčné centrum pre surveillance a laboratórnu diagnostiku rickettsiôz so sídlom v Banskej Bystrici (<https://www.ruvzmi.sk>). U nás je však bežná diagnostika rickettsiôz problematická, hlavne pre nešpecifické klinické príznaky infekcie. Laboratórne diagnostike sa tiež nevenuje náležitá pozornosť napriek prítomnosti niekoľkých patogénnych druhov rickettsii v kliešťoch.

Terapia a prevencia

Vo väčšine prípadov sa empirická ATB liečba poskytuje na základe klinickej a epidemiologickej diagnózy. V prípade návratného škvrnitého týfusu sú účinné tetracyklínové antibiotiká a chloramfenikol. Najbežnejšími liekmi voľby v prípade RMSF sú doxycyklín a chloramfenikol. Medzi účinné antibiotiká patria aj tetracyklín, rifampicín a erythromycín. Pri podozrení na RMSF je dôležité podať antibiotiká včas, inak dochádza k zlyhaniu srdca, obličiek, pľúc, k meningitíde, poškodeniu mozgu, šoku až k smrti. V prípade myšacieho týfusu sú účinné tetracyklíny a chloramfenikol. Pri infekcii TIBOLA je liekom voľby doxycyklín, rifampicín, fluorochinolóny, účinné sú aj makrolidy. U MSF sa najčastejšie používa doxycyklín, ale aj makrolidy (azitromycín, chloramfenikol).

O. tsutsugamushi je citlivá na doxycyklín, rifampicín a azitromycín. Je geneticky rezistentná voči všetkým beta-laktámovým antibiotikám (napríklad penicilín), pretože chýba klasická peptidoglykáňová bunková stena. V súčasnosti nie sú k dispozícii vakcíny proti *Rickettsia rickettsii* ani *O. tsutsugamushi*.

Prevenciou je používanie rodenticídov, insekticídov, ochranného odevu, repelentu proti hmyzu, kontrola rezervoárov, prípadne vyhýbanie

sa larvám roztočov. Chemoprofylaxia pozostáva v podaní doxycyklínu po dobu 1 – 6 týždňov. Pre rizikovú skupinu ľudí sa proti *Rickettsia prowazekii* môže použiť vakcína v inaktívnej forme (Oteo & Portillo, 2012; Rauch et al., 2018; Shpynov et al., 2018).

VYBRANÉ PATOGÉNY, PRENÁŠANÉ ZVIERATAMI

Medzi zoonózy patria aj ochorenia s charakterom prírodnej ohniskovosti, ktoré v danom ekosystéme cirkulujú medzi živočíchmi. Ľudia sa hostiteľmi stávajú väčšinou počas stanovania, na turistike, ale aj konzumáciou kontaminovanej potravy, prípadne vody (Hubálek & Rudolf, 2014). V súčasnej dobe existuje viac ako 200 ochorení, ktoré sú prenášané zo zvierat na človeka a opačne. Okrem prenosu patogénov prostredníctvom vektorov môže k šíreniu antropozoonôz prispievať aj inhalácia infekčného aerosólu, alebo sa človek môže nakaziť cez poranenú kožu, napr. prostredníctvom uhryznutia alebo olizovania zvieratami. Medzi takéto druhy baktérií patria aj leptospiry, kapnocytofágy, alebo streptobacily.

Hlavné klinické príznaky majú tieto infekcie spoločné. Sú veľmi závažné, systémové a môžu končiť až smrťou nakazeného človeka. Pri aplikácii terapie je liekom voľby proti väčšine z týchto baktérií penicilín, klindamycín alebo tetracyklín.

Rod *Leptospira*

Všeobecná charakteristika

Primárne zoopatogénny rod *Leptospira* patrí do kmeňa *Spirochaetae* (spirochéty), triedy *Spirochaetes*, radu *Leptospirales*, čeľade *Leptospiraceae*. Jedná sa o etiologické agens leptospirózy.

V súčasnej dobe je sérologicky charakterizovaných asi 330 sérovarov, ktoré sa radia do 23 príbuzných sérogrupín. Najväčšiu skupinu tvoria druhy *L. interrogans* (91 kmeňov, 82 sérovarov), *L. santarosai* (65 kmeňov, 59 sérovarov), *L. borgpetersenii* (49 kmeňov, 43 sérovarov), *L. kirschneri* (29 kmeňov, 26 sérovarov) a *L. noguchii* (20 kmeňov, 20 sérovarov). Pre človeka sú patogénne druhy *L. interrogans*, *L. noguchii*, *L. kirschneri*, každý s niekoľkými sérovarmi. Jednotlivé sérovary majú typických hostiteľov a podľa stupňa patogenity u nich vyvolávajú ikterické alebo anikterické ochorenie

(Bauerfeind et al., 2016).

História

Leptospirózu prvýkrát opísal lekár Adolf Weil v roku 1886 v Nemecku. V minulosti sa rod *Leptospira* delil na základe antigénovej štruktúry na dva druhy: *L. interrogans* obsahovala patogénne leptospiry (150 sérovarov) a *L. biflexa* obsahovala saprofytické leptospiry (Trivedi & Kamath, 2010).

Fyziológia a štruktúra

Leptospiry sú obligátne aeróbne, veľmi tenké, gramnegatívne špirálovito stočené baktérie s počtom závitov 18 – 27. Ich dĺžka je v rozmedzí 6 až 20 µm a šírka 0,1 – 0,25 µm, rastú pri teplote 28 až 32 °C a pri optimálnom pH 7,2 – 7,6. Vo vlhkom prostredí prežívajú aj niekoľko týždňov. Mnohé žijú saprofytické. Leptospiry usmrcuje pôsobenie teploty 50 – 60 °C po dobu 10 minút. Sú citlivé na vyschnutie, na chlórové dezinfekčné prostriedky a na extrémne hodnoty pH. Hynú aj v neprevzdušnených a chemicky znečistených vodách. Rozmnožujú sa pomaly a ich rast v laboratórnych špecifických kultivačných médiách je detegovateľný až po 2 – 3 týždňoch. Ku kultivácii leptospir sú nutné vitamíny B1 a B12, amóniové soli a dlhé reťazce mastných kyselín, ktoré slúžia ako hlavný zdroj energie a sú tiež dôležité ako zdroj bunkových lipidov, ktoré leptospiry nedokážu syntetizovať. Zdrojom dusíka sú amóniové soli. Selektívne pôdy obsahujú prídavky rôznych antibiotík (5-fluorouracil, neomycín, rifampicín, vankomycín). Používajú sa polotuhé a poloteuté kultivačné pôdy. V tekutom médiu sa pohybujú veľmi aktívnym rotačným, ohýbavým pohybom. *L. interrogans* produkuje katalázu, oxidázu, lipázy, fosfolipázu, hyaluronidázu, transamidázy. Keďže priemerná veľkosť leptospir je menšia ako stredná vlnová dĺžka svetla, nie sú viditeľné v svetelnom mikroskope. Preto sa na ich pozorovanie využíva mikroskopia v tmavom poli. V preparáte sa môžu aj striebriť, alebo sa môžu mikroskopicky detegovať imunofluorescenčne (Bauerfeind et al., 2016).

Patogenita a imunita

Po prieniku do organizmu sa leptospiry množia v krvi a krvným obehom sa dostávajú do celého organizmu. K bakteriémii dochádza o 3 – 8 dní po vniknutí patogénu do organizmu. V tomto období sa leptospiry môžu izolovať z krvi, prípadne z likvoru. Ukázalo sa, že leptospiry sa viažu na epitelové bunky, sú fagocytované makrofágmi. Za ďalšiu fázu

infekcie je zodpovedný lipopolysacharid vonkajšej membrány leptospir (LPS), ktorý je vysoko imunogénny. Leptospiry poškodzujú hlavne obličky, pečeň, srdce, oči, pľúca a nervový systém. Dochádza k vaskulitíde kapilár, čo sa prejavuje endoteliálnym edémom, nekrózou s lymfocytárnou infiltráciou. Pre poškodenie obličiek je charakteristická intersticiálna nefritída s infiltráciou neutrofilov a monocytov. Leptospiry sa po infekcii obličiek vylučujú do prostredia močom. Poškodenie pečene je sprevádzané centrilobulárnou nekrózou s hyperpláziou a hypertrofiou Kupfferových buniek. V dôsledku dysfunkcie pečene sa môže objaviť aj ikterus. V pľúcach dochádza k poškodeniu alveolárnych kapilár a v mieste vaskularizácie k edému a krvácaniu. Leptospiry môžu preniknúť aj do komorovej tekutiny oka, v ktorej môžu prežívať niekoľko mesiacov. Poškodenie nervového systému je hlavne na imunopatologickom základe; vzniká aseptická meningitída s exsudátmi a dochádza ku krvácaniu.

Faktormi patogenity leptospir sú termostabilný, oxygénstabilný nedialyzovateľný hemolýzín, lipopolysacharidový komplex a lipázy (cytotoxické faktory). Virulenciu zvyšuje aj povrchový druhovo špecifický Vi antigén. Bičíkový antigén je druhovo a typovo špecifický. Protilátky proti leptospirám sa začínajú detegovať od piateho dňa až druhého týždňa choroby (podľa typu detekčnej metódy). Protilátky sú protektívne a v sére pretrvávajú u rekonvalescentov niekoľko mesiacov. Infekcia však zanecháva imunitu len proti konkrétnemu sérovaru leptospir (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Epidemiológia

Leptospiry sa vyskytujú v subtropických, tropických aj miernych pásmach. Odhaduje sa, že ročne sa leptospirami infikuje 7 – 10 miliónov ľudí. Ochorenie sa vyskytuje na celom svete. Najčastejší výskyt je v tropických oblastiach sveta, no ohniská sa môžu objaviť aj v slumoch rozvojového sveta v iných geografických pásmach. Rezervoárom sú hlodavce (poľné, lesné aj vodné, najmä potkany), menej často iné cicavce (psi, ošipané, hovädzí dobytok), ktoré vylučujú leptospiry močom.

Baktérie dokážu prežívať v obličkách infikovaných zvierat aj niekoľko rokov. Cesta prenosu je kontaminovanou vodou (kúpanie v prírode, stanovanie, turistika, pitie vody z nezabezpečených zdrojov, inhalácia infekčného aerosólu pri vodných športoch, poľnohospodárske práce na močaristých poliach, práce súvisiace s povodňami, kanalizačné práce). Ďalej sa prenášajú pôdou a ojedinele po-

travinami kontaminovanými močom infikovaných zvierat (leptospiroza však nie je alimentárna nákaza, patogén vniká cez sliznice pri príjme kontaminovanej potravy alebo nápojov). Prenos sa môže uskutočniť aj priamym kontaktom s močom alebo tkanivami infikovaných zvierat (ohrození sú veterinári, majitelia domácich zvierat, pracovníci fariem a bitúnkov). Infekcia sa vo výnimočných prípadoch môže preniesť aj pri uhryznutí infikovaným zvieratom. Bránou vstupu sú najmä drobné poranenia kože (predovšetkým končatín), sliznica ústnej a nosovej dutiny alebo spojovka oka. Inkubačná doba je 2 až 20 dní, priemerne 10 dní (Trivedi & Kamath, 2010; Bauerfeind et al., 2016).

Vnímavosť človeka k leptospirám je všeobecná. Pre človeka sú nebezpečné najmä leptospiry patriace ku druhu *Leptospira interrogans*. V miernom klimatickom pásme stúpa incidencia leptospirozy na jeseň, v oblasti trópov v období dažďov. Prenos z človeka na človeka nebol doteraz dokázaný.

Na Slovensku má leptospiroza u ľudí dlhodobu klesajúcu tendenciu. Najviac sa na ochoreniach podieľajú leptospiry sérovaru *Icterohaemorrhagiae* a *Copenhageni*. Pôvodne sa leptospiroza vyskytovala ako profesionálne ochorenie, no v dnešnej dobe sa môže nakaziť prakticky každý. Leptospiry sú rozšírené po území celého štátu. Vyskytujú sa väčšinou vo forme sporadických ochorení, objaviť sa môžu aj vo forme epidémií so sezónnym charakterom (Avdičová et al, 2010; Antolová et al., 2018).

Klinické prejavy

Leptospiroza (Weilova choroba, stuttgartská nákaza, poľná horúčka, žatevná horúčka, horúčka ryžových polí, choroba pastierov sviň, známa aj ako „čierna žltáčka“, v Japonsku sa nazýva „horúčka nanukayami“) je akútne infekčné ochorenie so širokým spektrom klinických príznakov. Väčšina nákaz má inaparentný priebeh (v 90 %) alebo po 7- až 14-dňovej inkubačnej dobe vzniká necharakteristické horúčkovité ochorenie pripomínajúce chrípku. Môže sa však prejaviť aj závažnými príznakmi (meningitída, ikterická forma hepatitídy, zlyhanie obličiek, postihnutie srdca alebo pľúc). Prejavy ochorenia závisia od veku, stavu imunity, sérovaru leptospiiry a veľkosti infekčnej dávky. Najťažšie formy leptospirozy vyvoláva sérovar *L. icterohaemorrhagiae*, pôvodca Weilovej choroby. Ochorenie, ktoré vyvoláva *L. canicola*, je známe ako stuttgartská nákaza psov. Ďalšie sérovary vyvolávajú poľnú (alebo žatevnú) horúčku, horúčku ryžových polí, chorobu pastierov sviň a pod. (Trivedi & Kamath,

2010; Bauerfeind et al., 2016)

Priebeh typickej klinicky závažnej formy leptospirozy má dve fázy. Prvá fáza (septická) sa prejavuje náhlým začiatkom, vysokou horúčkou (až 40 °C) so zimnicou, silnými bolesťami hlavy, svalov a brucha, s nauzeou, poruchami psychiky a vnímania reality (zmätenosť, halucinácie, prejavy agresivity). V tejto fáze sa už leptospiry nachádzajú v krvnom obeh, mozgovomiechovom moku a v moči. Po 5 až 7 dňoch horúčka klesne a nastáva klinické zlepšenie stavu. Druhá fáza (imúnna) trvá 4 – 30 dní, niekedy sa nemusí rozvinúť. Prejavujú sa príznaky orgánového poškodenia, najmä obličiek a pečene. Pri nasadení správnej terapie sa úprava zdravotného stavu dostaví po niekoľkých týždňoch.

Klinickou formou leptospirozy je Weilova choroba (známa aj ako *spirochaetosis icterohaemorrhagica*) vyvolaná druhom *Leptospira interrogans*, sérovar *Icterohaemorrhagiae*. Jedná sa o najťažší priebeh leptospirozy, o ikterickú formu a ochorejú prevažne mladí ľudia. Rezervoárom leptospiiry sú predovšetkým potkany, myši a hraboše. Inkubačná doba je 1 až 3 týždne. Druhá fáza infekcie nastupuje často bez prechodného zlepšenia stavu. Prejavuje sa výrazný ikterus, zlyhávajú obličiek a v dôsledku porúch zrážania krvi sa objavuje nadmerné krvácanie do kože a na slizniciach (krvácanie z úst, z nosa, pod spojovkou oka, krvácanie do CNS), poškodené však môžu byť aj iné orgány. Stav je veľmi závažný a vyžaduje hospitalizáciu. Prognóza Weilovej choroby je neistá, ochorenie môže asi v 10 % prípadov končiť smrťou.

Ďalšou formou ochorenia je poľná horúčka vyvolaná druhom *L. interrogans*, sérovar *Grippityphosa*. Vyskytuje sa častejšie ako Weilova choroba. Nie je väčšinou diagnostikovaná vzhľadom na ľahký priebeh. Vyskytuje sa sezónne od jari do jesene vo forme tzv. letných chrípok. Niekedy sa môžu objaviť ľahké meningeálne príznaky. Zdrojom náказы sú hlodavce. K nákaze dochádza rôznymi cestami, napr. pitím kontaminovanej vody. Inkubačná doba je v rozmedzí od 2 do 14 dní. Typický je rýchly nástup choroby. Prvá fáza pripomína chrípku, prítomná je horúčka, zimnica, bolesti hlavy, svalov a brucha, únava a vyčerpanosť, ikterus nevzniká. Približne po 7 dňoch táto fáza ochorenia doznieva. Druhá fáza sa vyvíja len u malého počtu pacientov a prognóza ochorenia je dobrá. V prípade Weilovej choroby závisí prognóza od včasnosti stanovenia diagnózy a zahájenia komplexnej liečby. Rekonvalescencia je dlhšia a trvá určitý čas, kým dôjde k celkovému uzdraveniu.

Na infekčnú kliniku bol prijatý 42-ročný muž s týždeň trvajúcou horúčkou, bolesťami kĺbov a zvracaním. Uvádza dvojmesačný pobyt na chate v prašnom prostredí. Na stehnách sa mu neskôr objavili drobné hematómy a došlo k postupnému rozvoju multiorgánového postihnutia s renálnym zlyhaním. Bolo vyslovené podozrenie na leptospirózu infekciu, čo sa potvrdilo sérologickým vzostupom titra protilátok až na 1:3200 u sérotypu *Leptospira grippityphosa*. Pacientovi sa podal ampicilín v kombinácii s augmentínom a tarividom. Na 35. deň od hospitalizácie bol pacient v dobrom stave prepustený domov (upravené podľa Ondrejčák et al., 2004).

Pôvodcom Stuttgartskej choroby psov je *Leptospira canicola*. Hlavným zdrojom nákazy sú psy, u človeka má infekcia stredne ťažký priebeh a ikterus sa vyskytuje veľmi vzácne. Nákazou sú ohrození chovatelia psov, psovodi a veterinári. V dnešnej dobe sa táto infekcia u nás ani v iných krajinách Európy nevyskytuje. Je častá v rozvojových krajinách a v J a JV Európe (Bauerfeind et al., 2016; Lane & Dore, 2016).

Mortalita leptospiróz je nízka. Riziko úmrtia stúpa s vekom pacienta v prípadoch ikterických (žltáčkových) foriem s renálnym (obličkovým) poškodením, ak v terapii chýbala dialýza.

Leptospiróza podlieha hláseniu (A-27; Avdičová et al., 2010).

Laboratórna diagnostika

Klinická diagnostika leptospirózy sa v praxi opiera o epidemiologické údaje v anamnéze (kontakt so zvieratom, kontaminovanou pôdou alebo vodou, pobyt v endemickej oblasti, rizikové práce, povodne). Diagnostika leptospirózy sa vzhľadom na nešpecifické klinické príznaky zakladá na laboratórnej diagnostike. Vo včasných fázach ochorenia je možné leptospiry dokázať mikroskopicky, kultivačne alebo pomocou molekulárno-biologických metód. Rutinná laboratórna diagnostika sa však opiera skôr o nepriamu mikrobiologickú diagnostiku. Testuje sa prítomnosť protilátok v krvi alebo v likvore testom ELISA alebo aglutinačnými metódami so špecifickými antigénmi rôznych sérotypov leptospir. Za zlatý štandard pri diagnostike leptospirózy sa považuje vysoko špecifický a citlivý mikroskopický aglutinačný test (MAT) so suspenziou živých kultúr leptospir. Najväčší význam pre diagnostiku leptospirózy má sérologický dôkaz protilátok pomocou ELISA analýzy, latexovej

aglutinácie alebo pasívnej hemaglutinácie (Lane & Dore, 2016).

Terapia a prevencia

Včasná stanovenie diagnózy a začatie terapie je u leptospirózy problematické. Terapia ochorenia závisí od jeho závažnosti (Ondrejčák et al., 2004). Ľahšie formy sa liečia symptomaticky (antipyretiká, analgetiká, pokoj na lôžku, dostatočné množstvo tekutín), pri závažnejšom stave je nutná antibiotická liečba. Empiricky sa podávajú doxycyklín, amoxicilín alebo benzylpenicilín (intravenózne pri ťažkých formách). Pri zlyhaní orgánov sa podpornou liečbou zabezpečuje udržanie funkčnosti poškodených orgánov (hemodialýza, podávanie krvných náhrad, umelá ventilácia pľúc).

V našich podmienkach prebieha väčšina leptospiróz pod obrazom chrípky a často ostane nerozpoznaná. Prognóza anikterickej formy (bez žltacky) je priaznivá a nezanecháva následky. V prípade Weilovej choroby závisí prognóza od včasnosti stanovenia diagnózy a začatia komplexnej liečby (Murray et al., 2016).

Doba rekonvalescencie je dlhšia a trvá určitý čas, kým dôjde k uzdraveniu všetkých postihnutých orgánov. Ojedinele, pri vážnych stavoch, sa funkcia poškodených orgánov do pôvodného stavu už nevráti. Žiadne antibiotikum však nezabráni leptospiram poškodiť tkanivá a orgány.

Prevencia spočíva vo vyhýbaní sa možným zdrojom nákazy, čo sú stojaté vody, kaluže, mokrade a pod. (kontaminovaný povrch plechoviek nápojov – močom hlodavcov zo skladov, riziko nákazy počas povodní, očkovanie domácich zvierat, krátkodobá profylaxia, všeobecná prevencia, deratizácia hlodavcov v uzatvorených priestoroch, dodržiavanie predpisov o bezpečnosti práce a používanie ochranných pracovných prostriedkov). Pôvodne sa leptospiróza vyskytovala ako profesionálne ochorenie. Dnes sa vzhľadom k rôznym faktorom môže nakaziť prakticky každý.

Vakcinácia sa u ľudí nerealizuje, aj keď sa vyvinula účinná očkovač látka. Vo Francúzsku bola schválená monovalentná vakcína voči sérovaru *Icterohaemorrhagiae*. Vakcína je k dispozícii len v niekoľkých krajinách, ako je Japonsko, Kuba a Čína (Trivedi & Kamath, 2010; Bauerfeind et al., 2016).

Rod *Capnocytophaga*

Všeobecná charakteristika

Zástupcovia rodu *Capnocytophaga* (predtým *Bacteroides ochraceus*, bioskupina DF-1 a DF-2) patria do čeľade *Flavobacteriaceae*, radu *Flavobacteriales*, triedy *Flavobacteria*, kmeňa *Bacteroidetes* (resp. *Bacterioidetes*). Názov *Capnocytophaga* pochádza z „capno“ (závislosť na CO_2) a „cytophaga“ – flexibilita a mobilita baktérií („klzáva pohyblivosť“). Rod zahŕňa najmenej osem známych druhov: *Capnocytophaga ochracea*, *C. gingivalis*, *C. granulosa*, *C. haemolytica*, *C. sputigena*, *Capnocytophaga leadbetteri* (izolovaná z ústnej dutiny ľudí) a *C. canimorsus* a *C. cynodegmi* (izolované z tlamy zvierat). Opísané boli aj ďalšie kmene, ktorých klasifikácia však zostáva naďalej nejasná (Bauerfeind et al., 2016).

História

Gramnegatívne baktérie *Capnocytophaga canimorsus* prvýkrát pozorovali v roku 1976 Bob a Newton. Patogén izolovali z krvi a likvoru psami pohryzeného pacienta s meningitídou a septikémiou. V roku 1989 Brenner po preskúmaní morfológie, obsahu % G + C a motility baktérií navrhol názov *Capnocytophaga canimorsus* (Gaastra & Lipman, 2010).

Fyziológia a štruktúra

Capnocytophaga sú gramnegatívne fuzobaktérie a sú súčasťou orálnej komensálnej flóry. Bunky majú zvyčajne dĺžku 1 – 3 μm . Mikroskopickým pozorovaním sa zistil vysoký stupeň bunkového polymorfizmu, čo sa prejavuje na vlastnostiach kolónií (oranžové pigmentované kolónie pohybujúce sa na agare atď.). Po raste na agarových platniach majú paličky tendenciu zakriviť sa. Baktérie nemajú flagely, pohybujú sa klzávym pohybom. *Capnocytophaga* sú kapnofilné baktérie, môžu žiť iba v prostredí s najmenej 5 % CO_2 , môžu ale rásť aj v anaeróbných podmienkach. Pre rast vyžadujú obohatené rastové médiá, krvný agar (s 5 % ovčou alebo králičou krvou), čokoládový agar, s teplotou inkubácie 37 °C, rastú aj na selektívnych médiách. *C. canimorsus* je náročná gramnegatívna fermentujúca palička, ktorá nevytvára spóry. Kvôli pomalému rastu sú kolónie viditeľné až po 48 hodinách, javia sa ako úzke, ploché a hladké fialové, ružové alebo žlté kolónie. Bežnou praxou pri kultivácii izolátov je kultivácia na agarových platniach po dobu 1 týždňa; niekedy sa vyžadujú špecifické kultivačné médiá a pod-

mienky; obohatené médium je nevyhnutné. *C. canimorsus* vykazuje zvýšený rast vo vysokých koncentráciách oxidu uhličitého. Baktérie sú pozitívne na katalázu, oxidázu, arginín dihydrolázu, maltózu a laktózu (Bauerfeind et al., 2016).

Patogenita a imunita

Capnocytophaga sú oportúnne patogény, podieľajú sa na rôznych typoch infekcií, ktorých závažnosť závisí od imunitného stavu pacienta. Zvyčajne sú súčasťou orofaryngeálnej flóry cicavcov a podieľajú sa na patogenéze vychádzajúcej z poranení zvierat, ako aj pri ochoreniach parodontu. Mačkám a psom neškodí, zato v ľudskom organizme uvoľňujú látku, ktorá ničí neutrofilné leukocyty. Prenos sa uskutoční prostredníctvom uhryznutia alebo olizovania zvieratami a môže spôsobiť až sepsu u asplenických, starších a imunokompromitovaných pacientov. *C. canimorsus* má všeobecne u zdravých osôb nízku virulenciu, ale u osôb s už existujúcimi zdravotnými problémami spôsobuje vážne ochorenie. Pretože táto baktéria nevyvoláva silnú zápalovú odpoveď, majú baktérie dostatok času na replikáciu v makrofágoch. Bunky tiež vykazujú odolnosť voči pôsobeniu komplementu a polymorfonukleárných leukocytov. O patogenite *Capnocytophaga canimorsus*, ako aj o prevencii a terapii ochorenia nemáme doteraz dosť informácií (Gaastra & Lipman, 2010; Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Klinické prejavy

Druhy rodu *Capnocytophaga* spôsobujú zriedkavé, ale závažné ochorenie u ľudí. Incidencia choroby spôsobenej *C. canimorsus* je však v populácii nízka. Zástupcovia kmeňa *Capnocytophaga* sa často izolujú z parodontálnych váčkov, ale aj z apikálnych a periodontálnych abscesov v spojení s inými bakteriálnymi druhmi parodontu. Baktérie *Capnocytophaga* sú známe aj v pediatrickej onkológii a hematológii, najmä u pacientov s apláziou. Symptómy sa môžu objaviť do 2 až 3 dní po expozícii (alebo až do 4 týždňov). Miesto poranenia pri tejto infekcii môže byť nenápadné, po niekoľkých hodinách dochádza k vzostupu telesnej teploty a ďalším celkovým prejavom ako únava, bolesti hlavy, svalstva, zvracanie, hnačka, dyspnoe, kožný exantém. Často sa vyvíja diseminovaná intravaskulárna koagulácia. Infekcia rýchlo postupuje k zlyhaniu viacerých orgánových systémov a nakoniec ku smrti. Miera úmrtnosti je 28 – 31 %; úmrtnosť je vysoká hlavne u imunokompromitovaných pacientov.

Pre likvidáciu patogénov je dôležitá funkčná slezina. Baktériam *C. canimorsus* vyhovujú zvýšené hladiny železa v krvi. Miera úmrtnosti u jedincov s aspléniou je oveľa vyššia ako u iných osôb v rizikovej kategórii. Alkoholici predstavujú približne 24 % jedincov s infekciami *C. canimorsus*. Ukázalo sa, že alkoholizmus vedie k zníženej tvorbe superoxidu v neutrofiloch, ako aj k poklesu aktivity neutrofilovej elastázy. Výsledkom je zvýšenie predispozície k bakteriémii, v dôsledku čoho sú ľudia trpiaci alkoholizmom náchylnejší na inváziu *C. canimorsus*. U imunokompromitovaných pacientov sú tieto baktérie zodpovedné za periodontálne infekcie postihujúce periodontálne tkanivo zubov. Infekcia môže viesť až k strate alveolárnej kostnej denzity a k strate zubov, bakteriémii (potenciálne komplikovaná septickým šokom), infekciám muskuloskeletálneho systému (osteomyelitída, artritída), pľúc (empyém, pľúcny absces), peritonitíde, chorioamnionitíde, konjunktivitíde, endokartitíde) alebo meningitíde. *C. canimorsus* a *C. cynodegmi* spôsobujú sepsu, potenciálne komplikovanú s trombotickou trombocytopenickou purpurou (Moschcowitzov syndróm) a hemolytickým uremickým syndrómom (predovšetkým u pacientov s oslabenou imunitou) (Gaastra & Lipman, 2010; Bauerfeind et al., 2016).

Na pohotovosť sa dostavil 62-ročný muž s horúčkou (38,3 °C), slabosťou a príznakmi dehydratácie, bol tachykardický a hypotenzný. Pred týmito komplikáciami bol v dobrom zdravotnom stave, bez chronických ťažkostí a užívania liekov, pracoval ako poštár a mal psa. Pred rokmi sa pre zranenie podrobil splenektómii. Pri podrobnejšom vyšetrení sa na jeho nohe pozorovali škrabance a stopy pohryznutia zvierat. Pacient priznal, že ho nedávno poškriabal jeho pes, keď ho chcel okúpať. Počas nasledujúcich 24 hodín sa stav pacienta zhoršil, pre respiračné zlyhanie bol intubovaný a prevezený na JIS. Laboratórne výsledky pacienta odhalili výraznú leukocytózu. Počas prvých 48 hodín hospitalizácie sa u pacienta vyvinula trombocytopénia a akútne zlyhanie obličiek. Pred začatím antimikrobiálnej terapie boli odobraté vzorky na hemokultúru, ale okrem nálezu gramnegatívnych tyčínok nebol identifikovaný konkrétny patogén. Laboratórne sa dokázala disseminovaná intravaskulárna koagulácia a znížená hladina fibrinogénu s ťažkou trombocytopéniou. Pacientovi bol nasadený vankomycín s kombináciou piperacilínom/tazobaktámom, postupne

však nastalo multiorgánové zlyhanie s dlhotrvajúcou intubáciou, hemodialýzou a s vazopresorickou podporou. V súvislosti s expozíciou so psími slinami bola predpokladaná diagnóza infekcie s *Capnocytophaga canimorsus*. Terapia vankomycínom sa prerušila a piperacilín/tazobaktám bol podávaný celkovo 14 dní. Hemokultúry boli v čase ukončenia antimikrobiálnej liečby negatívne. Po zlepšení klinických symptómov a ukončení terapie sa zlepšila aj funkcia obličiek. U pacienta sa však vyvinula suchá gangréna viacerých prstov hornej končatiny, preto po stabilizácii zdravotného stavu mu na druhý týždeň hospitalizácie muselo byť niekoľko prstov amputovaných. Po 20 dňoch kultivácie bola v hemokultúre dokázaná prítomnosť *C. canimorsus* (upravené podľa: Shahaní & Khardori, 2014).

Epidemiológia

Prevalencia medzi imunokompromitovanými pacientmi je pravdepodobne podstatne vyššia ako prevalencia u bežnej populácie. Väčšina (72 až 74 %) infekcií sa vyskytuje u mužov vo veku 50 až 70 rokov. Približne polovica pacientov (43 – 56 %) hlásila uhryznutie alebo poškriabanie psami alebo príležitostne mačkami, prípadne blízky kontakt so zvieratom. Vo vyššej rizikovej kategórii sú jednotlivci, ktorí trávajú väčšiu časť svojho času so psami a mačkami. Patria sem veterinári, chovatelia, majitelia domácich zvierat a obchodníci so zvieratami, ale aj pacienti, ktorí podstúpili splenektómiu, jedinci s imunosupresiou (užívanie steroidov, glukokortikoidy, lupus), alkoholici, fajčiari. Prípady infekcií u ľudí po expozícii *C. canimorsus* boli pozorované po celom svete. Hlásené boli v USA, Kanade, Austrálii, v S. Afrike a v Európe (Bauerfeind et al., 2016; Murray et al., 2016).

Laboratórna diagnostika

Diagnostikovanie infekcií *C. canimorsus* môže byť zložité. Vzhľadom na relatívne pomalý rast týchto baktérií sa diagnóza často opiera o klinický obraz, s etiológiou kontaktu so psom alebo mačkou. Lekári môžu preto pre správnu izoláciu baktérií požadovať dlhšiu kultiváciu vzorky ako jeden týždeň. Identifikácia baktérií je možná prostredníctvom rôznych biochemických testov používaných na identifikáciu iných gramnegatívnych baktérií. Jednotlivé druhy sa však môžu líšiť v niektorých charakteristikách, napr. *C. canimorsus* je oxidáza pozitívny, zatiaľ čo *C. ochracea* je oxidáza negatívny. Laboratórna diagnostika je zdĺhavá

z dôvodu pomalého a zložitého rastu *Capnocytophaga* (48 až 72 hodín). Izoláty sa zvyčajne získavajú z hemokultúr (v 88 %) a menej často zo sterov z rán po uhryznutí zvieraťom. Pri využití iba jednej diagnostickej metódy je identifikácia na úrovni druhov zložitá. Negatívne výsledky dosahujú pri testoch na redukciu dusičnanov, ureázy a produkciu H₂S. *C. canimorsus* sa môže odlišiť od iných gramnegatívnych baktérií negatívnou reakciou na inulín a sacharózu. Niekedy sa pozitívita na *C. canimorsus* môže pri negatívnej kultivácii dokazovať pomocou 16S sekvencie rRNA génu. Molekulárne techniky (16S rRNA PCR, PCR-RFLP, multilokusová enzýmová elektroforéza – MLEE a sekvenovanie) a hmotnostná spektrometria sú metódy na spoľahlivú identifikáciu rodu (Gaastra & Lipman, 2010; Bauerfeind et al., 2016).

Terapia a prevencia

Pri suspektnej infekcii *C. canimorsus* sa po poškriabaní alebo uhryznutí zvieraťom odporúčajú antibiotiká v prípade, že sú rany hlboké. Empirická liečba pri tejto infekcii je v podávaní cefalosporínu tretej generácie na začiatku infekcie. *C. canimorsus* sú citlivé na penicilíny, cefalosporíny 3. generácie (často sa podávajú ešte pred potvrdením prítomnosti patogénu), karbapenémy, tetracyklíny, chinolóny, klindamycín, rifampicín a linezolid. Sú rezistentné na aztreonam, aminoglykozidy a trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicín. Po diagnostikovaní *Capnocytophaga* za predpokladu, že tento kmeň neprodukuje beta-laktamázy, je liekom voľby penicilín G, hoci niektoré izoláty vykazujú rezistenciu. Výskyt kmeňov rezistentných na betalaktámy sa pozoroval už v roku 1980. Gény rezistencie voči antibiotikám sa postupne šíriť medzi ostatné patogénne bakteriálne druhy horizontálnym prenosom. Liečba sa odporúča minimálne po dobu troch týždňov (Shahani & Khardori, 2014). Pri závažnejších infekciách je potrebná hospitalizácia. V prípadoch septikémie sa vyžadujú vysoké dávky penicilínu G. Po uhryznutí je tiež potrebné okamžité vyčistenie rán fyziologickým roztokom a dezinfekčným prípravkom (Gaastra & Lipman, 2010; Bauerfeind et al., 2016).

Rod *Streptobacillus*

Všeobecná charakteristika

Do rodu *Streptobacillus* (čelade *Fusobacteriaceae*) patria dva morfologicky podobné, ale klinic-

kými manifestáciami odlišné patogény *Streptobacillus moniliformis* a *Spirillum minus*. Po porovnaní sekvencií 16S rRNA génu zástupcov čelade *Leptotrichiaceae* a sekvencií génov *recA*, *groEl* a *gyrB* prítomných v obidvoch izolátoch boli tieto 2 kmene taxonomicky klasifikované ako nový druh *Streptobacillus hongkongensis* sp. nov. V r. 2014 boli v Hongkongu z hnisu pacienta s angínou a pacienta so septickou artritídou izolované ďalšie dva kmene *Streptobacillus* HKU33T a HKU34 (Bauerfeind et al., 2016).

História

Streptobacilli prvýkrát izoloval v roku 1914 nemecký mikrobiológ H. Schottmüller. Horúčka po uhryznutí potkanom bola v Indii známa už viac ako 2300 rokov, ale popísaná bola až oveľa neskôr. Prvýkrát bola zaznamenaná v USA v roku 1839. Parker a Hudson prvýkrát izolovali pôvodcu tohto ochorenia a nazvali ho *Haverhilia multiformis*. Po následných analýzach sa zistila zhoda tohto patogénu so *S. moniliformis*. *Spirillum minus* bol objavený v priebehu 19. storočia a spočiatku bol pomenovaný *Spirocheta morse muris* alebo *Sporozoa muris*. Baktériu izoloval zo vzorky pacienta pohryznutého potkanom a opísal ho ako *Streptothrix muris rattii*. V roku 1924 bol premenovaný na *Spirillum minus* (Elliott, 2007).

Fyziológia a štruktúra

Streptobacillus moniliformis je fakultatívne anaeróbna pleomorfná gramnegatívna palička, ktorá sa pri izolácii z klinickej vzorky javí ako kokobacil. Mikroorganizmus tvorí krátke a hrubé tesne zvinuté špirálovité reťazce, meria od 0,2 – 0,5 µm, potenciálne môže rásť až do 10 – 15 µm a má 2 – 6 špirál. V subkultúre sa morfológia buniek mení na poprepletané, vláknité, nerozvetvené reťazce s centrálnym vydutím. *S. moniliformis* existuje v dvoch formách – normálne sa vyskytujúca bacilárna forma a indukovaná, spontánne sa vyskytujúca nepatogénna L-forma s deficienciou bunkovej steny. Tieto baktérie sa zle farbja a v starších kultúrach môžu byť pleomorfné. Môžu tvoriť granulovité útvary, hľuzovité zdureniny, pripomínajúce reťazce perliciek a extrémne dlhé vlákna. Rast *S. moniliformis* môže byť inhibovaný polyetánsulfonátom sodným, ktorý je prítomný v komerčných krvných kultivačných médiách. Preto by sa vzorky synoviálnej tekutiny od pacientov so septickou artritídou, najmä tých, ktorí boli v kontakte s hlodavcami, nemali kultivovať výhradne v komerčných krvných

kultivačných médiách. Približne po 2 – 3 dňoch, niekedy až na 7. deň vyrastajú na pevnom agare okrúhle, hladké, lesklé a sivé kolónie. Pri kultivácii na bujónoch (infúzny mozgovo-srdcový bujón s 0,05 % cysteínom) sa môžu pozorovať viditeľné belavé „guľovité útvary“ a vločkovitý sediment (Elliot, 2007; Bauerfeind et al., 2016).

Patogenita a imunita

Pre relatívne nízku incidenciu a mieru úmrtnosti na horúčku po uhryznutí potkanom máme o patogenéze infekcie *S. moniliformis* doteraz málo informácií. Analýzy bioptických materiálov poukazujú na výraznú erytrofagocytózu, hepatosplenomegáliu, intersticiálnu pneumóniu a hyperpláziu sínusových lymfatických uzlín. Dokázaná bola aj endokarditída a myokarditída spolu s degeneratívnymi zmenami obličiek a pečene. Rádiologické údaje naznačujú, že infekcia pokožky napodobňuje poškodenie po omrzlinách a klinické údaje naznačujú, že *S. moniliformis* môže mať predilekciu na synoviálne a sérosotické povrchy. Biopsia kožných lézií poukazuje na leukocytoklastickú vaskulitídu. Periostitis sa vyvíja 2 týždne po infekcii a po nej nasleduje fibrózna proliferácia spojivového tkaniva. Stupeň polyartritídy závisí od veľkosti inokula, čo naznačuje, že organizmy môžu v kĺbových priestoroch pretrvávajúť aj po 3 mesiacoch infekcie (Bauerfeind et al., 2016).

Epidemiológia

Horúčka z uhryznutia potkanom vyvolaná *S. moniliformis* je bežnejšia v Severnej Amerike (Haverhillova horúčka), zatiaľ čo infekcia *S. minus*, známa aj ako „sodoku“, je bežnejšia v Ázii. Prípady infekcie boli hlásené aj z Brazílie, Kanady, Mexika a Paraguaja. Väčšina európskych prípadov pochádza z Veľkej Británie a Francúzska, ale existujú aj sporadické správy z Nórska, Fínska, Nemecka, Španielska, Talianska, Grécka, Poľska, Dánska a Holandska. Menej prípadov je evidovaných aj v Austrálii a Afrike (sodoku v Keni a pohryznutie veveričkami v Nigérii). V Ázii boli hlásené prípady sodoku bez bližších informácií. Väčšina prípadov Haverhillovej horúčky sa vyskytuje u detí, u laboratórnych pracovníkov a u zamestnancov predajne chovateľských potrieb, infekcia je možná aj po konzumácii kontaminovanej vody, alebo nepasterizovaného mlieka. Približne 30 % pacientov s diagnostikovanou horúčkou uvádza poškriabanie alebo uhryznutie potkanom alebo iným zvieratám (Elliot, 2007).

Klinické prejavy

Haverhillova horúčka (*erythema arthriticum epidemicum*) je vyvolaná *Streptobacillus moniliformis* (Wang & Wong, 2007). Streptobacilárna horúčka je systémové ochorenie charakterizované recidivujúcou horúčkou, vyrážkou, migračnou polyartralgiou a mierou úmrtnosti 13 %, keď sa nelieči. Inkubačná doba je asi 10 dní, potom nastupuje náhly nával horúčky v rozmedzí od 38,0 °C do 41 °C, bolesť hlavy, triaška, bolesť svalov, polyartralgie. Približne u 75 % infikovaných jedincov sa vyvinie vyrážka a krvácanie do vezikúl. Vyrážky a vezikuly sa zvyčajne nachádzajú na rukách a nohách, ale šíria sa aj na iné časti tela. Hemoragická vyrážka je u pacientov s anamnézou uhryznutia potkanom a polyartralgiami charakteristická. Napriek účinnej liečbe majú niektorí pacienti pretrvávajúce polyartralgie, únavu a pomalé rozptýlenie vyrážky. Streptobacilárna septická artritída (môže pretrvávajúť niekoľko mesiacov až rokov) častejšie postihuje kĺby a je zvyčajne asymetrická. Periférne kĺby sú pravdepodobne častejšie zasiahnuté ako axiálne kĺby, pričom kolenný kĺb býva postihnutý najčastejšie. U detí je bedrový kĺb infikovaný častejšie ako kolenný kĺb. Menej často môže infekcia spôsobiť endokarditídu alebo meningitídu, pri horúčkovitých ochoreniach sa často deteguje ako horúčka neznámeho pôvodu. V porovnaní so streptobacilárnou endokarditídou, ktorá má úmrtnosť 53 %, prognóza streptobacilárnej septickej artritídy je dobrá. U HIV-pozitívnych osôb hrozí v dôsledku tejto infekcie smrť.

58-ročná žena v domácnosti bola hospitalizovaná pre päť dní trvajúcu horúčku a polyartralgii zápästí, lakťov, členkov a pravého kolena. Osteoartritídu oboch kolien mala už desať rokov bez dlhodobej liečby. Po prijatí mala teplotu 37,8 °C, postihnuté kĺby boli opuchnuté s obmedzeným pohybom. Počiatočné laboratórne vyšetrenia potvrdili normálny počet periférnych leukocytov (77 % neutrofilov), funkcia pečene a obličiek bola v norme, bola zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu. Pacientka bola empiricky liečená na dnovú artritídu s kolchicínom po dobu 4 dní, avšak bez klinického zlepšenia, počet leukocytov sa ďalej zvýšil (91 % neutrofilov). Artrocentézou pravého kolena sa odobralo 20 ml zakalenej synoviálnej tekutiny. V mikroskopickom preparáte sa pozorovali pravidelné gramnegatívne baktérie, po 48 hodinách inkubácie pri 37 °C v 5 % CO₂ boli pozitívne aj kultivačne. Mikroorganizmus rástol len na 5 % krvnom agare, nerástol ani na čokoládovom, ani na MacConkeyho agare. Morfológicky pleomorfné filamentózne grampozitívne baktérie boli usporiadané do závitov s centrálnym pľuzgierovitým vydutím. Pato-

gén bol identifikovaný ako *Streptobacillus moniliformis*. Následne si pacientka spomenula, že 5 dní pred nástupom bolesti kĺbov ju počas jej cesty po južnej Číne uhryzla krysa. Na báze palca pravej ruky mala vyliečenú ranu s hyperpigmentáciou. Pacientka bola intravenózne preliečená ampicilínom. Vzhľadom na pretrvávajúci opuch, synovitídu a citlivosť sa 2 dni po začatí liečby vykonala incízia kĺbu ľavého zápästia. Pacientke boli podávané antibiotiká po dobu 21 dní. Po prepustení z nemocnice bola afebrilná s vyliečenou artritídou (upravené podľa Wang & Wong, 2007).

Horúčka z uhryznutia potkanom (*sodoku*) je vyvolaná *Spirillum minus*. Rany sa zvyčajne hoja rýchlo, ale zápal sa vráti aj po 4 až 28 dňoch (zvyčajne do 10), sprevádzaný je recidivujúcou horúčkou a regionálnou lymfadenitídou. Zriedkavo sa vyvíja vyrážka podobná ako u roseoly, artritída je zriedkavá. U neliečených pacientov sa horúčky opakujú po dvoch až štvordňových cykloch, zvyčajne sa opakujú po 4 až 8 týždňoch. Tieto febrilné epizódy sa zriedkavo opakujú po jednom roku a viac (Bauerfeind et al., 2016).

Laboratórna diagnostika

Pretože *Spirillum minus* nie je možné kultivovať na syntetických médiách, počiatočná diagnóza sa opiera o priamu vizualizáciu charakteristických spirochetálnych útvarov farbených podľa Giemsa, Wrighta alebo pod tmavým polom mikroskopu. Izolácia a identifikácia streptobacilov je náročná. Na kultiváciu streptobacilov z krvi, séra alebo ascitickej tekutiny sa používa krvný alebo tryptózový sójový agar obohatený 10 – 20 % králičím sérom a inkubuje sa vo vlhkom, mikroaerofilnom prostredí s CO₂ (pH od 7,2 – 7,6, 37 °C). V starších kultúrach pri subkultiváciách môže tvoriť L-formy bez bunkovej steny s typickými kolóniami tvaru „volského oka“. Využívajú sa anaeróbne kultivačné fľaše a kultivačné súpravy, v ktorých nie je prítomný polyetánsulfonát sodný. Na potvrdenie identifikácie sa využívajú bežné biochemické testy. *S. moniliformis* netvorí indol, katalázu a oxidázu a dusičnany redukuje na dusitany. Na identifikáciu *S. moniliformis* boli vyvinuté nové metódy zahŕňajúce plynovú a kvapalinovú chromatografiu a molekulárne metódy (sekvenovanie 16S rRNA, PCR) (Bauerfeind et al., 2016).

Terapia a prevencia

S. moniliformis je citlivý na viaceré antibiotiká vrátane penicilínov, cefalosporínov, karbapenémov, erytromycínu, klindamycínu, tetracyklínu,

teikoplanínu a vankomycínu a je citlivý aj na aminoglykozidy a fluórochinolóny. Odporúčaná liečba streptobacilárnej infekcie je intravenózne podaný penicilín G počas 5–7 dní a potom perorálne penicilín alebo ampicilín počas 7 dní (Wang & Wong, 2007). Účinný režim pre pacientov s alergiou na penicilín a infekciou v dôsledku L-foriem *S. moniliformis* zahŕňa perorálnu terapiu tetracyklínom alebo intramuskulárne podaný streptomycín. V prípade streptobacilárnej septickej artritídy je potrebné riadiť sa schopnosťou liekov preniknúť do zapáleného synovia a dosiahnuť požadovanú minimálnu inhibičnú koncentráciu v synoviálnej tekutine. Aminoglykozidy nemusia byť účinné pri liečbe streptobacilárnej infekčnej artritídy bez bakteriémie, pretože ich difúzia do synoviálnej tekutiny je suboptimálna. Vhodné je aj podávanie liekov ako nafcilín, flucloxacilín, vankomycín, klindamycín a rifampín. Ďalšie spôsoby liečby, ako je artroskopia, artrotomia a výplach kĺbov (tzv. preplachová laváž) sú dôležité pri lokalizovaných ochoreniach vo vnútri kĺbu a sú odporúčané pre všetkých pacientov so septickou artritídou veľkých kĺbov. Antibiotiká používané na liečbu infekcie môžu spôsobiť tvorbu L-foriem, ktoré pretrvávajú v tele, hoci táto forma nie je patogénna.

Primárnou prevenciou je zabrániť kontaktu s hlodavcami alebo miestami, kde môžu byť hlodavce prítomné, vyhýbať sa konzumácii mlieka alebo vody, ktoré mohli prísť do kontaktu s hlodavcami, pitie pasterizovaného mlieka a vody z bezpečných zdrojov. Pri manipulácii s potkanmi je potrebné, aby ich chovatelia používali ochranné rukavice. Pracovníci v laboratóriách a tí, ktorí pracujú so zvieratami, sú vystavení zvýšenému riziku infekcie (Elliot, 2007; Bauerfeind et al., 2016).

ZÁVER

V posledných desaťročiach sa v dôsledku globálnych zmien (klimatických, hospodárskych i spoločenských) významne zvyšuje riziko vzniku a šírenia prenosných ochorení a vzrastá riziko epidémií rôznej etiológie. Počet evidovaných nákaz zoonotického charakteru narastá aj vďaka pokrokom v diagnostike a v systéme hlásenia infekčných chorôb. Dôsledky klimatických zmien, zmeny vo využívaní pôdy a environmentálna záťaž pre ľudstvo sa odzrkadlili aj v posune hranice výskytu kliešťov. Tento krv cicajúci hmyz nachádzame už aj v nadmorskej výške od 1000 m. n. m a ich vý-

skyt smeruje na sever aj v ďalších krajinách Európy. Výskyt kliešťov, ale aj iných vektorov patogénnych mikroorganizmov, a tým aj ochorení, na ktorých sa nepriamo podieľajú, sa mení aj v rámci ročných období (napr. miernejšie zimy môžu viesť k expanzii kliešťov). Nemenej významné je aj geografické šírenie vektorov ako napr. komáre, kliešte, blchy, roztoče. Na Slovensku evidujeme v posledných rokoch vektory, ktoré sa tu v minulosti nevyskytovali, napr. tropické kliešte z rodu *Rhipicephalus*, ázijské tigrované komáre z rodu *Aedes*, kútočky, ale aj babézie, vírus západonílskej horúčky, vírus afrického moru ošipaných, parazity (napr. vlások z rodu *Dirofilária*) a i. Problémom môže byť aj migrácia ich prirodzených hostiteľov (divá zver, vtáky, hlodavce a v poslednom období aj ľudí).

Možno teda očakávať, že sa u nás budú vyskytovať aj ochorenia, ktoré sme doteraz nepoznali a nie sme na ne dostatočne pripravení, a to ani z hľadiska klinickej diagnózy a terapie, ale ani po stránke laboratórnej diagnostiky pôvodcu ochorenia.

Predkladaná publikácia je výsledkom spracovania aktualizovaných a miestami aj originálnych poznatkov o baktériách, ktoré sú pôvodcami predovšetkým antropozoonóz. Práca si môže nájsť svoje uplatnenie v širokom okruhu záujemcov z odbornej verejnosti, ale aj študentov a môže prispieť k hlbšiemu záujmu o tieto patogénne mikroorganizmy.

Podakovanie

Autorka na tomto mieste srdečne ďakuje V. Valachovi, Z. Bratovej, L. Cichej a L. Obermárovej za technickú pomoc pri príprave použitých fotografií a obrázkov.

Autorka obrázkov: K. Schwarzová

LITERATÚRA

Antolová, D., et al. (2018). *Správa o zoonózach, alimentárnych nákazách a nákazách z vody v Slovenskej republike za rok 2017*. Ministerstvo pôdohospodárstva a rozvoja vidieka SR. Bratislava.

Åsbrink, E., Hovmark, A., & Hederstedt, B. (1984). The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atropicans Herxheimer. *Acta Dermato-Venerologica*, 64, 506–512.

Avdičová, M., et al. (2010). *Správa o zoonózach a pôvodcoch zoonóz v Slovenskej republike za rok*

2009. Ministerstvo pôdohospodárstva a rozvoja vidieka SR. Bratislava.

Bardoň, J., Kohnová, I., Prokeš, Z., Skalka, P., & Bzdil, J. (2011). Prímý prúkaz pôvodce maltské horečky – kazuistik a. *Klinická mikrobiológia a infekčný lékařství*, 17(2), 50–54, 2011.

Bauerfeind, R., Schiefer, H. G., Schwarz, T., Slenczka, W., Graevenitz, A. von, Kimmig, P., & Zahner, H. (2016). *Zoonoses: Infectious diseases transmissible between animals and humans. 4th Edition*. DOI: 10.1128/9781555819262.

Bozeman, F. M., Masiello, S. A., Williams, M. S., & Elisberg, B. L. (1975). Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. *Nature*, 255, 545–547.

Burgdorfer, W., Barbour, A., Hayes, S., Benach, J., Grunwaldt, E., & Davis, J. (1982). Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science*, 216, 1317 – 1319. DOI: 10.1126/science.7043737.

Cazorla, C., Enea, M., Lucht, F., & Raoult, D. (2003). First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France. *Emerging Infectious Diseases*, 9(1), 135. DOI: 10.3201/eid0901.020192.

Cutler, S. J. (2015). Relapsing fever *Borreliae*: A global review. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35, 847–865. DOI: 10.1016/j.cll.2015.07.001.

Elliott, S. P. (2007). Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 13–22. DOI: 10.1128/cmr.00016-06.

Gaastra, W., & Lipman, L. J. A. (2010). *Capnocytophaga canimorsus*. *Veterinary Microbiology*, 140, 339–346. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.01.040.

Gürtler L., Blümel J, Burger R., et al. (2009). Arbo-bacteria – pathogens transmittable by arthropods. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 36(1), 62–78. DOI: 10.1159/000197341.

Halouzka, J., Postic, D., & Hubalek, Z. (1998). Isolation of the spirochaete *Borrelia afzelii* from the mosquito *Aedes vexans* in the Czech Republic. *Medical and Veterinary Entomology*, 12, 103–105. DOI: 10.1046/j.1365-2915.1998.00086.x

Hubálek, Z., & Rudolf, I. (2014). *Mikrobiální zoonózy a sapronózy*. 3. vydanie. Masarykova univerzita, Brno, Česká republika.

Hunfeld, K. P., & Brade, V. (2006). Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: What we know, what we don't know, and what we need to know. *Wiener klinische Wochenschrift*, 118, 659–668. DOI: 10.1007/s00508-006-0693-z.

Ivić, I., Božić, I., & Ledina, D. (2016). Coxiella burnetii chronic pericarditis: a case report. *The Netherlands Journal of Medicine*, 74, 362–364.

- Jacomo, V., Kelly, P. J., & Raoult, D. (2002). Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clinical and Vaccine Immunology*, 9, 8–18. DOI: 10.1128/cdli.9.1.8-18.2002.
- Keim, P., Johansson, A., & Wagner, D. M. (2007). Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1105(1), 30–66. DOI: 10.1196/annals.1409.011.
- Klement, C., Maďarová, L., Sirágyi, P., Mezencev, R., Kissová, R., Strhánky, J., Kohútová, D., & Trnková, K. (2011). Niektoré ochorenia spôsobené biologickými agensami, prichádzajúce do úvahy pri mimoriadnych situáciách vo verejnom zdravotníctve. *Mimoriadne udalosti vo verejnom zdravotníctve*. PRO, Banská Bystrica. 301–535.
- Kmety, E., Reháček, J., & Výrosteková, V. (1987). Investigations of ticks for the presence of *Borrelia* in Czechoslovakia. *Zentralblatt Für Bakteriologie, Mikrobiologie Und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*, 263, 468–470. DOI: 10.1016/s0176-6724(87)80111-6.
- Lane, A. B., & Dore, M. M. (2016). Leptospirosis: A clinical review of evidence based diagnosis, treatment and prevention. *World Journal of Clinical Infectious Diseases*, 6(4), 61. DOI: 10.5495/wjcid.v6.i4.61.
- Limper, M., Roest, H. I., & van Gorp, E. C. (2009). A patient with a fever and an eschar caused by tularemia. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 153, B84.
- Liu, D. Y. (2011). *Molecular detection of human bacterial pathogens*. 1st ed. Taylor & Francis CRC Press, Boca Raton, Florida, USA. DOI: 10.1201/b10848.
- Luo, T., Dunphy, P. S., & McBride, J. W. (2017). *Ehrlichia chaffeensis* tandem repeat effector targets differentially influence infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 178. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00178.
- Maurin, M., & Raoult, D. (1999). Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 12, 518–553. DOI: 10.1128/cmr.12.4.518.
- Middelven, M., & Stricker, R. (2016). Morgellons disease: A filamentous borrelial dermatitis. *International Journal of General Medicine*, 9, 349–354. DOI: 10.2147/ijgm.s116608.
- Mihál, V., Procházková, K., Pospíšilová, D., Malý, T., Tučková, L., & Michálková, K. (2015). Infekce *Bartonella henselae* jako příčina jednostranné epitrochleární hnísavé nekrotizující granulomatózní lymfadenitidy. *Pediatric pro praxi*, 16(1), 51–53.
- Miklossy, J., Khalili, K., Gern, L., Ericson, R. L., Darekar, P., Bolle, L., Hurlimann, J., & Paster, B. J. (2004). *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6, 639–649. DOI: 10.3233/jad-2004-6608.
- Mikolášek, P., Krbková, L., Pavelka, J., Homola, L., Bartošová, D., Ondruš, Š., Bednářová, J., & Habanec, B. (2010). Komplikovaný průběh lymeské artritidy u třináctileté pacientky. *Pediatric pro praxi*, 11(2), 118–120.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2016). *Medical Microbiology*. 8th Edition. Elsevier.
- Olsen, S. C., & Palmer, M. V. (2016). Advancement of knowledge of brucella over the past 50 years. *Veterinary Pathology*, 51, 1076 – 1089. DOI: 10.1177/0300985814540545.
- Ondrejčák, R., Surovčík, R., Feuereisl, R., Jebavý, P., Helcl, M., & Beneš, J. (2004). *Leptospira* jako možný původce infekční endokarditidy nativní mitrální chlopně. *Cardiol*, 13, 157–160.
- Oteo, J. A., & Portillo, A. (2012). Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 3, 271–278. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2012.10.035.
- Oyston, P. C. F. (2008). *Francisella tularensis*: Unravelling the secrets of an intracellular pathogen. *Journal of Medical Microbiology*, 57, 921–930. DOI: 10.1099/jmm.0.2008/000653-0.
- Parkins, M. D., Church, D. L., Jiang, X. Y., & Gregson, D. B. (2009). Human granulocytic Anaplasmosis: First reported case in Canada. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 20, e100–e102. DOI: 10.1155/2009/124173.
- Rar, V., & Golovljova, I. (2011). *Anaplasma*, *Ehrlichia*, and “*Candidatus Neoehrlichia*” bacteria: Pathogenicity, biodiversity, and molecular genetic characteristics, a review. *Infection, Genetics and Evolution*, 11, 1842–1861. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.09.019.
- Rauch, J., Eisermann, P., Noack, B., Mehlhoop, U., Muntau, B., Schäfer, J., & Tappe, D. (2018). Typhus group Rickettsiosis, Germany, 2010–2017. *Emerging Infectious Diseases*, 24, 1213–1220. DOI: 10.3201/eid2407.180093.
- Reeves, W. K. (2008). Molecular evidence for a novel *Coxiella* from *Argas monolakensis* (Acari: Argasidae) from Mono Lake, California, USA. *Experimental and Applied Acarology*, 44(1), 57–60. DOI: 10.1007/s10493-008-9128-z.

- Robyn, M. P., Newman, A. P., Amato, M., Walawander, M., Kothe, C., Nerone, J. D., & Blog, D. (2015). Q fever outbreak among travelers to Germany who received live cell therapy – United States and Canada, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64, 1071–1073. DOI: 10.15585/mmwr.mm6438a3.
- Řeháček, J. (1984). *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. *Acta Scientiarum Naturalium – Academiae Scientiarum Bohemoslovacae Brno*, 18, 1–50.
- Řeháček, J. (1987). Epidemiology and significance of Q fever in Czechoslovakia. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene. Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology*, 267, 16–19, 1987. DOI: 10.1016/s0176-6724(87)80180-3.
- Shahani, L., & Khardori, N. (2014). Overwhelming *Capnocytophaga canimorsus* infection in a patient with asplenia. *Case Reports*, 2014. DOI: 10.1136/bcr-2013-202768.
- Shpynov, S. N., Fournier, P. E., Pozdnichenko, N. N., Gumenuk, A. S., & Skiba, A. A. (2018). New approaches in the systematics of rickettsiae. *New Microbes and New Infections*, 23, 93–102. DOI: 10.1016/j.nmni.2018.02.012.
- Schwarzová, K., Kozub, P., Szep, Z., Golovchenko, M., & Rudenko, N. (2016). Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia garinii* DNAs in patient with Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel disease). *Folia Microbiologica*, 61, 359–363. DOI: 10.1007/s12223-016-0444-0.
- Schwarzová, K. (2017). Lymeská choroba – neželaný sprievodca troma storočiami. In *Ján Jessenius (1566–1621) – Ľudia a doba*. Medzinárodná vedecká konferencia konaná 8. decembra 2016/ Bratislava: Oddelenie histórie medicíny a zdravotníctva Ústavu sociálneho lekárstva a lekárskej etiky LF UK, 2017 *Historia Medicinae Slovaca*, 1257.
- Skaar, E. P. (2010). The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathogens*, 6, e1000949. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000949.
- Steere, A. C., Grodzicki, R. L., Kornblatt, A. N., Craft, J. E., Barbour, A. G., Burgdorfer, W., & Malawista, S. E. (1983). The spirochetal etiology of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*, 308, 733–740. DOI: 10.1056/nejm198303313081301.
- Špitalská, E., Minichová, L., Kocianová, E., Škultéty, Ľ., Mahríková, L., Hamšíková, Z., & Kazimírová, M. (2017). Diversity and prevalence of *Bartonella* species in small mammals from Slovakia, Central Europe. *Parasitology Research*, 116, 3087–3095. DOI: 10.1007/s00436-017-5620-x.
- Špitalská, E., Sparagano, O., Stanko, M., Schwarzová, K., Špitalský, Z., Škultéty, Ľ., & Havlíková, S. F. (2018). Diversity of *Coxiella*-like and *Francisella*-like endosymbionts, and *Rickettsia* spp., *Coxiella burnetii* as pathogens in the tick populations of Slovakia, Central Europe. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9, 1207–1211. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.05.002.
- Toman, R., Heinzen, R. A., Samuel, J. E., & Mege, J. L. (Eds.). (2012). *Coxiella burnetii*: Recent advances and new perspectives in research of the Q fever bacterium. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. DOI: 10.1007/978-94-007-4315-1.
- Trivedi, T. H., & Kamath, S. A. (2010). Leptospirosis: Tropical to subtropical India. *Journal of the Association of Physicians of India*, 58, 351–352.
- Vestník MZ SR 2010. Čiastka 50–60. 61. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na diagnostiku a liečbu lymfkej choroby. Výnos č. Z52700-2013-OZS. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 20. decembra 2013.
- von Lackum, K., & Stevenson, B. (2005). Carbohydrate utilization by the Lyme borreliosis spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *FEMS Microbiology Letters*, 243, 173–179. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.12.002.
- Wang, T. K., & Wong, S. S. (2007). *Streptobacillus moniliformis* septic arthritis: A clinical entity distinct from rat-bite fever? *BMC Infectious Diseases*, 7, 56. DOI: 10.1186/1471-2334-7-56.
- Xavier, M. N., Paixao, A. T., den Hartigh, B. A., Tsolis, M. R., & Santos, L. R. (2010). Pathogenesis of *Bruceella* spp. *The Open Veterinary Science Journal*, 4, 109–118. DOI: 10.2174/1874318801004010109.

Arbobaktérie, leptospiry, kapnocytofágy, streptobacily – baktérie s patogénnym potenciálom prenosné na človeka

Editori

Ing. Miroslav Ferko, PhD., Ústav pre výskum srdca, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 841 04, Bratislava

Ing. Pavol Farkaš, PhD., Chemický ústav, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 845 38, Bratislava

Autor

RNDr. Katarína Schwarzová, PhD., Mikrobiologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Špitálska 24, 813 72 Bratislava

Recenzenti

Prof. Ing. Ivan Čižnár, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Limbová 12, 833 03 Bratislava
doc. MUDr. Mária Avdičová, PhD., Oddelenie epidemiológie, Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici, Cesta k nemocnici 1, 975 56 Banská Bystrica

MVDr. Marián Prokeš, PhD., Ústav epizootológie a preventívnej veterinárskej medicíny, Katedra epizootológie a parazitológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice

Jazyková úprava: Mgr. Igor Lalík

Grafická úprava: Dalibor Greško, DALI-BB, s. r. o. Banská Bystrica, www.daliprint.eu

Vydal: Občianske združenie Preveda, Javornícka 21, 974 11, Banská Bystrica

Počet strán: 54

© 2019 Občianske združenie Preveda

ISBN: 978-80-972360-3-8

2019

ISBN: 978-80-972360-3-8