



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



SZÚ – CEM, OS epidemiologie

**Marta Mikulášková**

**Epidemiologie tularémie v ČR**  
*Epidemiology of tularemia in Czech Republic*

*Diplomová práce*

Praha, listopad 2006

Autor práce: Marta Mikulášková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Marta Príkazská**

Pracoviště vedoucího práce: **SZÚ – CEM, OS epidemiologie**

Datum a rok obhajoby: 29.11. 2006

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 12. listopadu 2006

Marta Mikulášková

## Obsah

<b>Úvod</b>	<b>6</b>
<b>1. Tularémie</b>	<b>6</b>
1.1 Historie	6
1.2 Charakteristika původce	7
1.3 Morfologie	7
1.4 Kultivační a biochemické vlastnosti	8
1.5 Antigenní struktura	8
1.6 Fyzikální vlastnosti	8
1.7 Patogenita	9
1.8 Přírodní zdroje nákazy	10
1.9 Přenos nákazy mezi přirozenými hostiteli	10
1.10 Obecné charakteristiky epidemiologického procesu	11
<b>2. Klinické projevy a patogeneze</b>	<b>12</b>
2.1 Všeobecné příznaky	13
2.2 Klinické formy	14
2.2.1 Ulceroglandulární forma	15
2.2.2 Glandulární forma	16
2.2.3 Okuloglandulární forma	16
2.2.4 Oroglandulární forma	17
2.2.5 Abdominální forma	17
2.2.6 Plicní (pneumonická, torakální) forma	18
2.2.7 Primárně lymfohematogenně generaliz. forma	19
2.2.8 Smíšená, event. kombinovaná forma	19
<b>3. Komplikace</b>	<b>19</b>
<b>4. Diagnostika</b>	<b>21</b>
4.1 Diferenciální diagnostika	21
4.2 Vyšetřovací metody	21
4.2.1 Bakterioskopie	21
4.2.2 Průkaz imunofluorescencí	22
4.2.3 Biologický pokus na zvířeti	22
4.2.4 Kultivační průkaz	24
4.2.5 Kožní tularinový test	24
4.2.6 Aglutinační reakce	25
4.2.7 Vazba komplementu	26
4.3 Vyšetřování materiálů z ohniska	27
4.4 Vyšetřování klinického materiálu	29
<b>5. Terapie tularémie</b>	<b>29</b>
<b>6. Vakcinace</b>	<b>30</b>
<b>7. Epidemie různých lokalit</b>	<b>30</b>
7.1 Epidemie převážně „suchých“ lokalit	30
7.1.1 Epidemiolog. význam polních hrabošů	30
7.1.2 „Zaječí“ tularémie	31
7.1.3 Epidemiolog. význam domácích a hosp. zvířat	31
7.1.4 Epidemie v zemědělských závodech domácnostech	32
7.2 Epidemie převážně „mokrých“ lokalit	32
7.3 Protiepidemická opatření	32
<b>8. Tularémie na území ČR</b>	<b>33</b>

8.1	Rozvoj tularémie v ČR	33
8.2	Materiál a metodika	34
8.3	Výsledky	35
8.4	Diskuse	36
	<b>Závěr</b>	<b>36</b>
	<b>Souhrn</b>	<b>36</b>
	<b>Summary</b>	<b>37</b>
	<b>Seznam použité literatury</b>	<b>38</b>
	<b>Přílohy</b>	<b>39</b>

# Úvod

Téma své diplomové práce Epidemiologie tularémie v ČR jsem si vybrala z důvodu svého dlouholetého zájmu o infekční onemocnění, které mají široké pole hostitelů, a jsou proto výrazným rizikem pro zvířata, ale i lidi. Svoji práci bych ráda přiblížila problematiku této choroby v České republice.

## 1. Tularémie

Tularémie je akutní infekční onemocnění známé také jako zajetí nemoc. Primárně postihuje volně žijící zvířata a to zejména zajíce a hlodavce, člověk je infikovaný sekundárně. Onemocnění je rozšířeno po celém světě s typickou přírodní ohniskovostí.

### 1.1 Historie

První zprávy o bakteriologicky potvrzené tularémii pocházejí z konce prvního desetiletí 20. století. Je však více než pravděpodobné, že se tato choroba vyskytovala nepoznána mnohem dříve. V Japonsku, ve Švédsku i v Rusku poblíž hranic s Iránem se u zvěře dle dochovaných popisů vyskytovalo onemocnění velmi podezřelé z tularémie již v 19. století.

Etiopatologické agens poprvé v historii odhalil v roce 1910 McCoy jako původce onemocnění sýslů druhu *Citellus beecheyi* v okolí kalifornského městečka Tulare. V dalším roce společně s Chapinem mikroba izolovali a nazvali podle místa prvního nálezu *Bacterium tularensis*. V roce 1914 jej odhalili Sherry a Lamb u zajíců druhu *Sylvilagus floridanus* a konečně v roce 1921 jej izoloval E. Francis z krve a hnisu bubonů osob trpících nemocí nazývanou deer-fly-fever v USA a nazval tuto chorobu tularémie.

Francis se významně zasloužil o prozkoumání této nemoci. Jeho studie z dvacátých let 19. století dlouho sloužily badatelům k čerpání poznatků o této chorobě. Na jeho počest bylo etiologické agens tularémie nazváno *Francisella tularensis*. V roce 1925 izoloval v Japonsku O'Hara mikroba, působícího onemocnění zvané yatoby (zajetí nemoc), který byl totožný s americkými kmeny *F. tularensis*.

První zprávy o výskytu tularémie v Evropě přišly od roku 1923 z Norska, v témže roce byla rozpoznána v Rusku v Astrachani. Po roce 1931 byla tularémie zjišťována v dalších skandinávských zemích – Švédsku a Finsku. V roce 1935 bylo toto onemocnění rozpoznáno v sousedním Rakousku, na podzim roku 1936 na území našeho státu na jižní Moravě a jihozápadním Slovensku a teprve v následujících letech přicházely zprávy o výskytu tularémie z ostatních evropských zemí. Dnes se vyskytuje po celé severní polokouli v pásmu mezi severním polárním kruhem a 35. rovnoběžkou severní šířky v Evropě, Americe i Asii a byla hlášena i ze severní Afriky z Tunisu.

## 1.2 Charakteristika původce

Původcem tularémie je *Francisella tularensis*. Je to mikroorganismus, který byl nazván podle Dr. Francise, lékaře, který jej jako první izoloval z krve a uzlin, a podle místa prvního záchytu u jezera Tulare.

Podle virulence, patogenity pro různá zvířata a geografického rozšíření jsou rozlišovány tři varianty či podtypy *F.tularensis*:

*F.tularensis ssp. tularensis* – Jellisonův typ A

*F.tularensis ssp. palearctica (holoartica)* – Jellisonův typ B

*F.tularensis ssp. mediasiatica*

První varianta dominuje na severoamerickém kontinentu, kde je zodpovědná za 90% lidských onemocnění. Hlavním zdrojem infekce jsou zajícovití (*Lagomorfa*), zejména rod *Sylvilagus*. Je mnohem virulentnější než *ssp. palearctica*, který je v USA, Kanadě a Mexiku zodpovědný pouze za 5-10% humánních onemocnění a jejichž zdrojem jsou drobní hlodavci (*Rhodentia*). Tato varianta je rozšířená v Evropě na Sibiři a na Blízkém východě.

## 1.3 Morfologie

*Francisella tularensis* je gramnegativní nepohyblivý kokobacil o velikosti 0,1-0,5 nm, který může nabývat rozmanitých tvarů od kulovitého přes oválný i bizarní vláknitý či klínovitý. V čerstvých kulturách se jeví jako drobné, nestejně velké,

kokovité, kokobacilární až tyčinkovité útvary, pro starší kultury jsou charakteristické puchýřovité útvary a zduřelé vláknité formy.

Velmi neochotně přijímá barviva: je gramnegativní, po dobarvení zředěným karbolfuchsinem získává lehce narůžovělý odstín, což znesnadňuje její identifikaci v patologických materiálech.

## 1.4 Kultivační a biochemické vlastnosti

*F.tularensis* je růstově velmi náročná. Vyrůstá na krevním agaru s glukózou a cysteinem. Cystein je pro ni důležitým růstovým faktorem. Vhodnou půdou pro záchyt je i půda z koagulovaných vaječných žloutků. Kolonie vyrůstají za 2 i více dnů.

Rozeznávají se tři základní druhy kolonií:

1. S-kolonie – drobné, mají průměr asi 1-2 mm, vypouklé, hladké, lesklé, neprůhledné s šedomodrým odstínem, jsou tvořeny plně virulentními kmeny
2. SR-kolonie – větší, hladké s matným leskem, jsou označovány jako imunogenní, používané pro přípravu živé vakcíny
3. R-kolonie – velikost cca 3-4 mm, jsou ploché, průzračné, naředlé, jedná se o virulentní kmeny

V tekutých půdách, které obsahují glukózu, pepton a thioglykolan, rostou formou jemného difusního zákalu, který se šíří ode dna zkumavky.

Z biochemického hlediska není *F.tularensis* příliš výrazná. Fermentace cukrů (glukózy, maltosy, manitolu) je velmi slabá. Nezbytnými růstovými faktory jsou glutamin, cystein, histidin a thiamin. Abychom odlišili americký a euroasijský typ, používáme glycerolového testu. Kmeny amerického typu využívají glycerol.

## 1.5 Antigenní struktura

Francisely se vyskytují v jedinném antigenním typu. Částečně jsou antigenně příbuzné s brucelami a s *Yersinia pestis*. V jejich stěně se nachází málo účinný endotoxin, jehož role v patogeneze je podobná jako úloha endotoxinu *S. typhi*. Byla izolována i termolabilní bílkovina.

Virulentní kmeny mají povrchový antigenní komplex, který byl označen jako faktor Vi. Imunizační pokusy ukázaly, že kmeny *F.tularensis* izolované v bývalém



Sovětském svazu se antigenně liší od kmenů izolovaných v USA, které jsou virulentnější.

## 1.6 Fyzikální vlastnosti

Mikrob je obecně velmi citlivý na fyzikální i chemické vlivy. Usmrtí jej zahřátí na 55-60 °C po dobu 10 minut, je inaktivován 0,1% roztokem formalinu i chloraminu, sluneční svit jej ničí za 20-30 minut. Alkohol jej usmrcuje již za 5 minut. V potravinách a kadaverech zvířat si za příznivých podmínek může udržet životaschopnost i několik měsíců. Ve vodě obvykle přežívá mnohem kratší dobu.

Z hlediska epidemiologického je závažná rezistence francisel v přirozených podmínkách. Ve vodě při 4°C přežívá více než 7 měsíců, při 13-15°C do 3 měsíců a při 20-25°C až 15 dnů. I ve vlhké půdě se při 4°C udržuje více než 4 měsíce.

Orgány uhynulých myší, uložené pod bodem mrazu, jsou infekční alespoň 3 měsíce. Zmrazené maso (-30°C) přirozeně infikovaných zajíců může být i po velmi dlouhé době zdrojem lidských onemocnění.

Dlouhodobým zdrojem mohou být i některé potravinářské a zemědělské produkty.

## 1.7 Patogenita

*F.tularensis* je patogenní pro nesčetné druhy divokých a některé druhy domestikovaných zvířat. Pro některé hostitele je infekce bezpodmínečně smrtelná i po minimální dávce, jiní se rovněž snadno infikují a proces se generalizuje, zvířata však podléhají jen velmi vysokým dávkám.

Zárodky pronikají do organismu mnoha cestami:

- **Kožními oděrkami**
- **Sliznicí spojivkového vaku, ústní dutiny, žaludku a střeva**
- **Lymfoidní tkání tonzil**
- **Respiračním epitelem plic**

Nejnímavější jsou tkáně hustě osídlené migrujícími makrofágy (kůže, podkoží, peritoneum, terminální úseky respiračního traktu), zatímco sliznice spojivky, horních dýchacích cest a žaludku jsou pro penetrující *F.tularensis* značnou překážkou.

## 1.8 Přírodní zdroje nákazy

Tularémie je přírodně ohniskovou nákazou, postihující neobyčejně široký okruh hostitelů. Vnímavost (definovaná velikostí infekční dávky) a citlivost (definovaná velikostí letální dávky) však kolísají v širokém rozmezí od absolutně vnímavých a citlivých druhů až po velmi málo vnímavé a prakticky necitlivé. Přírodní zdroje tularémie se dělí do tří hlavních kategorií:

**Zvířata vysoce vnímavá a citlivá** – jejich laboratorními modely jsou bílá myš a morče a z dlouhé řady divoce žijících zvířat sem patří zejména zajíc, polní hraboš, domácí myš, vodní hryzec, ondatra, krtek, rejsek atd. Infekční a letální dávka je pro tuto skupinu extrémně nízká: po intradermální, podkožní, intraperitoneální a i po inhalační aplikaci infekce, vyvolávají již smrtelný infekční proces jednotlivé mikroby. Nákaza proniká velmi rychle do krve a vnitřních orgánů a probíhá bez jakékoliv imunologické odezvy. Nebezpečí spočívá v tom, že v krvi a moči těchto zvířat se nachází velké množství choroboplodných zárodků, proto jsou nemocná zvířata zdrojem infekce pro krev sající ektoparazity a mrtvá těla a exkrementy masívně kontaminují zevní prostředí.

**Zvířata vysoce vnímavá, ale méně citlivá** – patří sem laboratorní modely bílá krysa a domácí králík, z divoce žijících zvířat se k nim řadí polní myši, krysa, potkan, sysel, ježek, nutrie, bobr, atd. lze je rovněž infikovat malým počtem virulentních zárodků, avšak smrtelná dávka se pohybuje řádově v rozmezí  $10^8$ - $10^9$  a někdy i více. Tularinová zkouška nebývá příliš výrazná a u některých druhů bývá zcela negativní. Vzhledem k poměrně nízkým počtům mikrobů v krvi se této kategorii přisuzuje podstatně menší epizootický a epidemiologický význam. Avšak za různých stresových podmínek, snižujících přirozenou odolnost zvířete, může i u této skupiny dojít k intenzivnějšímu rozvoji infekce a k možnosti dalšího přenosu nákazy

**Zvířata nízce vnímavá a nízce citlivá** – tato zvířata reagují i na velmi vysoké infekční dávky jen přechodným a zpravidla inaparentním onemocněním. Z divoce žijících sem patří lasička, hranostaj, liška a domestikovaná zvířata (kočka, pes, tur).

## 1.9 Přenos nákazy mezi přirozenými hostiteli

Nejvýznamnějším článkem epizootologického řetězu jsou vysoce vnímavá zvířata I. kategorie, zatímco ostatní představují spíše vedlejší, často slepé články.

Mechanismus cirkulace je velmi mnohostranný a realizuje se řadou různých způsobů, což nepochybně usnadňuje dlouhodobou perzistenci *F.tularensis* v ohnisku i v meziepizootických obdobích. Rozhodující roli zde hraje především hustota citlivých hostitelů v dané lokalitě. U hlodavců dochází čas od času k populačním explozím – u hrabošů a myší četnost stoupá každé 3 roky, u zajíců se podmínky k přemnožení opakují každých 5-6 let. V klidových podmínkách biologické rovnováhy ohniska se zvířata infikují jen sporadicky. U citlivých hostitelů vede onemocnění po 1-2 týdnech k uhynutí, je zřejmé, že se do epizootického řetězce zapojují i další články. Vyzdvihla bych zde roli klíšťat – klíšťata se infikují již v larválním stadiu sáním na drobných hlodavcích. Infekce přechází i na další vývojová stadia. Na zdravá zvířata se *F.tularensis* přenáší nejen inokulací při sání, ale i požitím infekčních klíšťat. Předpokládá se i možnost infekce kožních oděrek klíšťecími exkrementy.

Z dalších vektorů se významně uplatňuje krev sající dvoukřídlý hmyz, především komáři rodu *Culex*, *Ades* a *Anopheles*. Nesporným přenašečem jsou i vši, zejména v chladných ročních obdobích.

K alimentární cestě přenosu dochází jen při pozření velmi vysokých dávek, dosahujících řádových hodnot  $10^6$  a více. K této nákaze dochází převážně kanibalismem nebo požitím masivně infikovaných klíšťat.

Člověk je vysoce vnímavý hostitel, ale jeho citlivost k nákaze je nízká. Bývá posledním článkem, který slepě uzavírá koloběh nákazy v přírodě. Lidská onemocnění jsou vázána buď přímo, nebo přes řadu mezičlánků na určité přírodní lokality (ohniska), v nichž *F.tularensis* cirkuluje v populacích citlivých hlodavců za spoluúčasti různých přenašečů.

## **1.10 Obecná charakteristika epidemického procesu**

Mnohé zkušenosti z laboratorní praxe svědčí o tom, že člověk patří mezi vysoce vnímavé hostitele. Drobné, okem sotva viditelné oděrky mohou být infikovány již ojedinělými virulentními zárodky a k inhalační nákaze stačí 10-25 mikrobů. Značně vnímavá je i sliznice spojivkového vaku.

Nízká citlivost člověka prakticky vylučuje interhumánní přenos. Obecně se má za to, že počty člověkem vylučovaných zárodků jsou příliš malé, než aby mohly ohrozit okolí nemocného.

Jde o složité ekologické systémy, jejichž prvky jsou neregulované, často se rozvodňující řeky a potoky, jezera a rybníky, k nimž přiléhají komplexy bažin, luhů a polí a listnatých nebo smíšených polí. Každé konkrétní ohnisko má i konkrétní ekologické podmínky, dané geografickou polohou, členěním a porostem krajiny, zastoupením a početností jednotlivých druhů přírodních hostitelů i přenašečů nákazy.

Rozhodujícím faktorem pro vznik epidemií, jejich rozsah i charakter je vtažení lidské populace k ohnisku: hustota a způsob osídlení, hlavní druhy činnosti, technologie zpracování hospodářsky významných produktů a jejich distribuce mimo vlastní ohnisko, úroveň osobní a kolektivní hygieny a také imunita exponované populace.

## 2. Klinické projevy a patogeneze

Inkubační doba tularémie se pohybuje obvykle v rozmezí 1-14 dnů, nejčastěji od dvou do pěti dnů. V některých případech lze však pozorovat inkubační dobu mnohem delší – až 4 týdny. Zkrácení na 1-2 dny ukazuje na velmi masivní dávku nebo na mimořádnou senzitivitu nemocného.

Klinický syndrom tularémie, který ve svých obecných rysech není pro tuto chorobu zvláště příznačný, je dále modifikován několika faktory: (1) způsobem infekce, (2) velikostí infekční dávky, respektive virulencí kmene, a (3) individuální reaktivitou imunitního systému nemocného. Poslední faktor pak zahrnuje nejen obrannou, ale i alergizující složku procesu. Je velmi pravděpodobné, že přecitlivělost odpovídá za poškození tkání, různé „atypické“ příznaky, vleklý průběh a svízelnou rekonvalescenci ve větší míře, než původce sám o sobě. Určitou, a zřejmě ne bezvýznamnou úlohu hraje i nespecifická senzibilizace, jak o tom svědčí těžké postvakcinakční reakce u astmatiků. Rovněž kožní eflorescence, vyskytující se v některých případech nezávisle na formě onemocnění, jsou nepochybně alergických projevem.

Lymfadenopatie, zvláště nápadné v regionálních uzlinách při periferních lézích, postupně se však šířících i na další, hluboké uzliny, budily dříve představu o „lymfotropismu“ *F.tularensis* a vedly ke koncepci „lymfatické patogeneze“ tularémie. Podle nových poznatků o kinetice makrofágů v lymfatickém aparátu se většina těchto buněk, vstupujících aferentní cévou, v uzlině zadržuje. „Lymfotropismus“ infekce je tedy vlastností hostitelské buňky, nikoli mikroorganismu samého. Z klinického hlediska

jsou však lymfadenitidy velmi důležitým příznakem, který by měl vždy budit podezření na tularémii.

Klasický průběh tularémie mohou do značné míry setřít účinná a velmi časně podaná antibiotika, pod jejichž bezprostředním efektem mizí jak subjektivní, tak objektivní příznaky. Neléčenou nebo terapeuticky pozdě ovlivněnou chorobu je však nutno považovat za vážnou alteraci celkového stavu, rezultující v dlouhodobou pracovní neschopnost. Nehledě na to, že prognóza vnitřních forem s těžkým průběhem není ani quoad vitam nikdy jistá.

Klinické popisy, zveřejněné v různých učebnicích, se někdy opírají o různé prameny a nepřihlížejí vždy k rozdílné virulenci variant *F.tularensis*. ze statických dat můžeme vyvodit, že *F.tularensis ssp.tularensis* – Jellisonův typ A je virulentnější a lidé jsou k ní asi 10krát citlivější než k variantám ostatním. Tím se také vysvětlují častější případy úmrtí v akutní fázi a vyšší frekvence pozitivních nálezů *F.tularensis* v sekčním materiálu amerických patologů. U nás a v ostatních evropských státech má tularémie rozhodně mírnější průběh.

## 2.1 Všeobecné příznaky

Začátek je většinou prudký a bez prodromů, z pocitu mrazení, někdy přecházejícího v třesavku, vystupuje teplota během několika hodin na 38-39°C nebo i výše a v prvních dnech se rozvíjí řada celkových obtíží: úporné bolesti hlavy, svalů a kloubů, závratě, celková slabost, nechutenství, nespavost, noční pocení.

V prvním týdnu dominují vysoké večerní teploty, střídající se s ranními poklesy, jindy je horečka spíše kontinuální – často s dvoufázovou nebo i vícefázovou teplotní křivkou, což zřejmě souvisí s opakovanou invazí mikrobů z rozpadajících se ložisek do krve. Na vrcholu horečky se pozorují poruchy vědomí, v těžších případech obluzení či dokonce psychózy. Horečnaté období trvá 15-30 dnů, návrat k normě je lytický, nicméně i poté mohou značně dlouho přetrvávat nepravidelné subfebrilní teploty.

Objektivní vyšetření v akutní fázi infekčního procesu ukazuje na postižení oběhové soustavy. Mírně klesá krevní tlak, puls je zpomalený a labilní. Sekční nálezy prokazují dilataci pravého srdce, dále degenerativní změny vláken srdečního svalu, zánětlivou infiltraci mezisvalového vaziva, nakupení lymfocytů podél cévních stěn, proliferativní a někdy i nekrotické změny v intimně a médiu. Metastatická ložiska

v ledvinách působí funkční poruchy projevující se proteinurií, zvýšenou hladinou nebílkovinného dusíku v krvi a přítomností leukocytů, vzácněji erytrocytů a hyalinních válců v močovém sedimentu. Postižení jater se manifestuje zvýšením nepřímého bilirubinu v séru.

V 3-20% se nezávisle na klinické formě objevují kožní změny – polymorfní exsudativní erytém s papulami, vezikulami nebo petechiemi. Léze se lokalizují na distálních partiích horních končetin, často symetricky, ale i na kůži obličeje, krku nebo trupu. Erupce se pozorují spíše v pozdějších fázích nemoci, jsou provázeny novým vzestupem teploty a trvají 8-12 dnů. Někdy je tento fenomén označován jako „kožní forma“ tularémie. Není to správné, neboť různé formy jen provází. Jde nepochybně o projevy hypersenzitivity na drobné infekční vmetky do citlivých okrsků kůže.

Změny v krvi nejsou příliš charakteristické. Červená krevní složka zpravidla nebývá výrazněji postižena, pouze sedimentace erytrocytů dosahuje většinou středních, někdy i vyšších hodnot. V bílém krevním obrazu bývá zpočátku leukocytóza se zmnožením neutrofilů, postupně se však objevuje neutropenie s posunem doleva a převládají lymfocyty s mononukleárními buňkami. Přítomnost C-reaktivního proteinu v séru není specifická, ale velmi citlivě sleduje aktivitu procesu a signalizuje případné recidivy.

Rekonvalescence je velmi zdlouhavá. Ještě řadu týdnů po poklesu teploty si nemocní stěžují na celkovou slabost, jsou bledí, pohublí, mají labilní puls a při auskultaci poněkud temnější srdeční ozvy. Průběh však značně závisí na včasné diagnóze a adekvátní terapii, zvláště svízelný bývá u pozdě rozpoznávaných a léčených případů, které mohou nejednou skončit orgánovou amyloidózou.

## **2.2 Klinické formy tularémie**

Francis rozlišoval 4 hlavní formy onemocnění: ulceroglandulární, okuloglandulární, glandulární a tyfoidní. Z nich se v současné terminologii udržely první tři a přibyla forma oroglandulární (často označovaná i jako tonziloglandulární nebo anginózní). Termín „tyfoidní“ se někdy užívá dodnes, zvláště v anglosaské literatuře. Bývají jím označovány vnitřní formy tularémie s nezjistitelnou vstupní branou, klinicky skutečně upomínající na břišní tyfus. Vnitřní formy se nyní dělí na abdominální,

vyvolané alimentární nákazou, a plicní (jinak pneumonické, torakální), vyvolané nákazou aerogenní.

### 2.2.1 Ulceroglandulární forma

Onemocnění s viditelným primárním infektem na kůži patří k nejčastějším klinickým formám tularémie. Při lovu nemocných zvířat, jejich stahování, vyvrhování vnitřností a zpracování masa, při ručním třídění kontaminovaných zemědělských produktů aj. se léze tvoří zpravidla na kůži dlaní a prstů.

Při transmisivních nálezích od klíšťat, komárů nebo ovádů i na ostatních nezakrytých částech těla. Při brodění kontaminovanou vodou nebo bahnem pronikají zárodky kůži chodidla, nártu a holeně. Určitou úlohu při tom mohou hrát i traumata způsobená pijavkami, ačkoli pijavky samy nákazu pravděpodobně nepřenášejí.

Pyogenní mikroorganismy, jimiž je rána často infikována, mohou pak znesnadnit diagnózu. Prvým příznakem je malý, mírně prominující pupen, obvykle jen málo bolestivý, takže zpočátku může zůstat bez povšimnutí. Na jeho vrcholu se však rychle tvoří puchýřek, nejprve s čirou, seriózní, později zkalenou tekutinou. Po jeho vyprázdnění vzniká buď plochá eroze, nebo hluboko do kůže penetrující vřed, z něhož po odloučení nekrotické tkáně zbývá kráter s zavalitými okraji. Jasně červené zbarvení přechází v temně rudé až nafialovělé, nešíří se však příliš daleko do okolí. Hluboké defekty se vyplňují zasychajícím sekretem a velmi pomalu se hojící jizvou. Erozivní léze se hojí snadněji a zpravidla bez zajizvení.

V krátkém časovém sledu po primární lézi reagují regionální lymfatické uzliny. Zpočátku jsou tuhé, citlivé a postupně nabývají velikosti bobu, švestky, někdy i slepičího vejce.

Asi v polovině případů dochází při ústupu celkových příznaků k resorpci, nicméně klinicky je lymfadenitida patrna několik týdnů nebo měsíců. Jindy periglandulární tkáň otéká, kůže rudne a uzlina sama měkne. Ke kolikvaci dochází většinou za tři týdny po vzniku bubonu, někdy i dříve, u některých nemocných však byly pozorovány i 2-4měsíční intervaly. Nakonec uzlina perforuje a z rány vytéká hustý, smetanově bílý sekret bez zápachu. Spontánní perforace zanechává torpidní nehojivé píštěle, které se snadno sekundárně infikují.

### **2.2.2 Glandulární (bubonická) forma**

„Čistě žlázová“ forma bez pozorovatelné primární léze se v literatuře popisuje dosti často. Nejde vlastně ani o samostatnou formu v pravém slova smyslu, ale o variantu formy předchozí: lymfatické uzliny se nemohou infikovat přímo bez primárního infektu v příslušné drénované oblasti.

Geneze je zřejmá a lze ji vysvětlit elementárním mechanismem infekce. Mononukleární buňka, infikující se v kůži, postupuje aferentní lymfatickou cévou do regionální uzliny, dobu rozpadu po infekci lze odhadnout na 16-24 hodin. Pokud je tedy infekční dávka minimální a kožní léze, již pronikla do organismu, nepatrná, může fagocytující buňka dosáhnout regionální uzliny dříve, než se ve vstupní bráně vyvine zánětlivá reakce.

Primární ložisko pak skutečně vzniká až v uzlině, kde se mikrofégy zdržují. Určitou úlohu může mít i vzdálenost vstupní brány od drénující uzliny. Primární bubony bývají solitární, dojde-li však k infekci na několika místech současně, jak tomu někdy bývá při transmisivních nákazách od komárů, mohou být mnohočetné. Je třeba je rozlišovat od bubonů druhotných, tvořících se někdy symetricky při propagaci infekčního procesu krevní cestou.

### **2.2.3 Okuloglandulární (spojivková) forma**

K infekci spojivkového vaku dochází různým způsobem: znečištěnými prsty, rozdrcením infikovaného hmyzu v těsné blízkosti oka, vniknutím kontaminovaných prachových částic nebo při mytí obličeje vodou ze zdrojů zamořených uhynulými hlodavci.

Onemocnění se vyvíjí jako prudká konjunktivitida, začínající překrvením spojivky zvláště dolního víčka a postupujícím bolestivým otokem. Po několika dnech jsou na sliznici patrna tečkovitá žlutavá ložiska, dosahující průměru 1-2 mm. Proces se může rozšířit do slzného aparátu a vyvolat absces slzného váčku. Zánětlivá ložiska a paprsky rozšířených cév jsou i na spojivce skléry. Rohovka a ostatní optický aparát oka je však postižen zřídka. Od třetího dne se zvětšují preaurikální uzliny a infekce postupuje i do uzlin podčelistních.



Choroba se hojí po třech týdnech, v některých případech má vleklý průběh a ustupuje teprve po několika měsících. Od ostatních zánětů spojivky lze tularemickou konjunktivitidu odlišit bakteriologicky.

#### **2.2.4 Oroglandulární (tonziloglandulární, anginózní) forma**

Tularemické angíny, faryngitidy a stomatitidy se v jednotlivých epidemiích vyskytují poměrně často a vznikají několikerým způsobem: (1) při požití kontaminovaných a tepelně nedostatečně zpracovaných potravin (zvláště zaječího masa), (2) při pití nesvařeného mléka a závadné vody, případně při jejím používání k mytí, čištění zubů a kloktání, (3) při inhalaci hrubých aerosolových částic, zachycených v nosohltanu a na mandlích, (4) kontaktním přenosem znečištěnými rukama při jídle, kouření apod. onemocnění začíná jako akutní, často jednostranná angína hyperémií a hyperplazií tonzil, na nichž se záhy objevují šedobílé, šedožluté nebo šedozelené povlaky. Po odloučení nekrotické tkáně někdy zůstávají hluboké a špatně se hojící defekty.

Při perorální nákaze se infikují i sliznice ústní dutiny, dásní a zadní stěny orofaryngu, podle infekční dávky se tu tvoří ojedinělá nebo mnohočetná drobná ložiska. Infekce se rychle šíří do regionálních lymfatických uzlin před kývači, za kývači a pod čelistmi. Nález v hrdle velmi připomíná difterii, na rozdíl od ní však proces nikdy nesestupuje do laryngu. Snad ještě nápadnější je podobnost s infekční mononukleózou, provázenou rovněž velmi intenzivní lymfoglandulární reakcí.

U tularémie nejsou absolutní a relativní počty mononukleárů nikdy tak vysoké jako při mononukleóze a chybějí i typické „mononukleózní“ buňky, jež jsou transformovanými lymfocyty a mají velmi pestrou morfolonii.

#### **2.2.5 Abdominální forma**

Břišní forma patří již mezi velmi závažné vnitřní formy tularémie. Je důsledkem perorální infekce enormně vysokou dávkou, obsaženou v potravinách nebo ve vodě. Predisponujícím momentem je snad i snížená kyselost žaludeční šťávy, umožňující přežití mikrobů při pasáži žaludkem. Vstupní branou je lymfoidní tkáň střeva, avšak patologickoanatomické nálezy svědčí pro možnost penetrace i stěnou žaludku.

Klinicky se manifestuje těžkými celkovými příznaky, vysokou teplotou, třesavkou, někdy zvracením, meteorismem a někdy zácpou. Průběh připomíná břišní tyf. Charakteristické jsou prudké bolesti v břiše, jejichž intenzita někdy vede k mylné diagnóze náhlé příhody břišní, zejména apendicitidy, jindy imitují žlučnickovou koliku. Břicho je při palpaci bolestivé, napjaté, u hubených osob lze někdy nahmatat zvětšené mezenterální uzliny. Pokud dojde k jejich kolikvaci a perforaci, rozvíjí se akutní peritonitida. Zpravidla bývá zvětšená i slezina. Abdominální forma má velmi vážnou prognózu.

### **2.2.6 Plicní (pneumonická, torakální) forma**

Před zavedením antibiotické terapie byly plicní komplikace různých klinických forem poměrně časté, zejména na americkém kontinentu. Postižení plic se vždy považovalo za prognosticky velmi nepříznivé. U nás byly plicní formy pozorovány většinou se zimními výmlaty obilí.

V klinickém obrazu převládají celkové příznaky, jsou však výraznější než u forem periferních. Inkubační doba se pohybuje mezi 3 až 6 dny. V iniciální fázi si nemocní stěžují na pálení v hrdle, bolesti za sternem nebo na pohrudnici. Kašel je sice pravidlem, většinou však suchý, neproduktivní. Mimo nastříknuté sliznice měkkého patra a nosohltanu není objektivní nález zvlášť charakteristický, takže onemocnění, není-li nápadné vzhledem k epidemiologické situaci, je obyčejně zprvu považováno za chřipku. Jsou popsány případy, kdy náhodná časová koincidence obou infekcí zavinila odhalení tularemické epidemie až po několika měsících – ve fázi spontánního vyhasínání.

Fyzikální fenomény jsou zpočátku nevýrazné, později se objevuje nevelké pokleповé zkrácení a suché, vzácněji vlhké chrůpky nad postiženou oblastí. Tyto zpravidla chudé nálezy bývají často v rozporu s rozsahem rentgenologických změn, většinou ložiskového charakteru. Jejich obraz je značně pestrý podle velikosti inhalační dávky a stadia plicního procesu, takže lze pozorovat celou řadu procesů. Postižení celých segmentů nebo dokonce laloků, stejně jako formy diseminované bývají mnohem vzácnější. Pravidelným nálezem je zesílení plicní kresby v celém rozsahu plicních polí a zejména zřetelné známky hilové, někdy i mediastinální lymfadenopatie, rozvíjející se souběžně s plicním procesem. Tento charakteristický rys je spolu s relativně rychlým návratem k normě jedním z nejdůležitějších diferenčně diagnostických znaků,

odlišujících plicní tularémii a ornitózu, Q-horečku nebo těžkou chřipku, kdy je nutno se opřít především o imunologické testy, případně se pokusit o izolaci původce z laryngeálního výtěru a v prvním týdnu nemoci i z krve. Primární tularemické pneumonie mají obvykle těžký průběh a ustupují teprve po 3-4 týdnech, mají i častý sklon k recidivám a různým komplikacím. Popisuje se i mírnější „bronchitická“ forma, která postihuje pouze průdušnici, velké a střední bronchy. Choroba se podobá nekomplikované chřipce a ustupuje za 8-12 dnů.

### **2.2.7 Primárně lymfohematogenně generalizovaná forma**

Případy onemocnění, u kterých po manipulaci s tularemickým zvířetem došlo ke vzniku vstupní ulcerace, po níž se však nevtvořila regionální lymfadenitida, ale objevila se celá škála různých příznaků, jako je hustý makulopapulózní až vezikulózní exantém, hepatosplenomegalie, generalizovaná lymfadenopatie apod. takový průběh lze pozorovat u méně než 1% nemocných. Podobná multiorgánová postižení se mohou vyskytnout jako komplikace či projev sekundární generalizace kterékoliv z klasických forem tularémie.

### **2.2.8 Smíšená, eventuálně kombinovaná forma**

Je vlastně kombinací dvou či vzácně i více klasických klinických forem onemocnění, kde se předpokládá průnik infekčního agens do lidského organismu dvěma či více různými cestami.

## **3. Komplikace**

Mohou být velmi pestré. Lze bez nadsázky říci, že v lidském organismu neexistuje orgán, který by nemohl být tímto onemocněním zasažen. V našich podmínkách však nejsou vážnější komplikace tularémie příliš časté.

Postižení srdce je vzácné. Byly popsány myokarditidy a perikarditidy. Postižení jater není u tularémie vzácné a bylo prokázáno jak v pokusech na zvířatech, tak při klinických pozorováních u lidí, dochází především ke zvýšení hladiny ALT, která může přetrvávat několik dnů až týdny. Sekundární postižení plic při zevních formách

tularémie je poměrně časté a považuje se za jeden z projevů generalizace. Vyskytuje se nepoměrně častěji na americkém kontinentě, což nepochybně souvisí s vyšší virulencí americké varianty *F.tularensis*.

Lze pozorovat bilaterální hilové lymfadenopatie u postižených zevními firmami tularémie, současně s výsevem exantému typu erythema multiforme. Neurologické komplikace nejsou u tularémie vzácností. Bývá popisována pestrá škála neurovegetativních příznaků, neuritidy, polyradikuloneuritidy, vzácně syndrom serózní meningitidy či encefalitidy.

Kožní exantémy náleží k nejčastějším komplikacím tularémie a jejich frekvence se pohybuje v širokém rozmezí 3-25%. Všeobecně panuje značná rozmanitost, pokud jde o morfologii, dobu výsevu i trvání kožní erupce i o frekvenci výskytu u jednotlivých klinických forem tularémie. Nejčastěji bývá exantém makulopapulózního, někdy vezikulózního charakteru, lokalizovaný na zádech, ramenou, pažích, předloktích a rukou. Na dlaních a prstech může přecházet v tuhé zarudlé bolestivé infiltráty omezující pohyblivost v interfalangeálních kloubech. Dále může být hustší na obličeji, zvláště kolem očí, zatímco hustota na trupu je menší. Exantém typu erythema multiforme se nejčastěji vyskytuje už koncem prvního nebo ve druhém týdnu onemocnění a přetrvává několik dní až dva týdny, někdy i déle. Tularémie typu erythema nodosum se objevuje až ve třetím týdnu onemocnění, někdy i později a bývá nejčastěji lokalizován na bérkách, stehnech a méně často na horních končetinách, vyjimečně na trupu. Výsev multiformního exantému v obličeji je často provázen flykténami na bulbární spojivce, konjunktivitidou nebo stomatitidou, tedy vlastně jakýmsi tularemickým enantémem.

Málo je i objasněna otázka recidiv tularémické infekce. Uvádí se, že nejsou příliš vzácné a mohou vzplanout po několika týdnech, měsících a snad i letech. Je to jeden z důkazů, že *F.tularensis* přetrvává v orgánech velmi dlouho i po úplném odeznění klinických příznaků. Zvláště vhodné podmínky jsou k tomu v lymfatických uzlinách. Podle klinických pozorování recidivují často bubenické formy, při čemž se proces reaktivuje nejen v regionálních, ale i vzdálených uzlinách.

Velký sklon k vleklému průběhu a recidivám mají plicní formy, zanechávající někdy chronické bronchitidy, bronchiektazie a v ojedinělých případech i kaverny.

Přísná izolace nemocných se nepovažuje za nezbytnou, ale hospitalizace každého případu tularémie je naprosto nutná. Pacient zasluhuje pozornost nejen na nemocničním lůžku, ale i dlouho v rekonvalescenci. Jeho dlouhodobé sledování přispívá k bližšímu poznání a zhodnocení možných pozdních důsledků infekce. Je třeba

zdůraznit význam včasné a intenzivní kauzální terapie a dosažení maximální eliminace mikrobů z orgánů.

## **4. Diagnostika**

Opírá se o komplexní zhodnocení anamnézy epidemiologické, klinického vyšetření, s přihlédnutím k výsledkům laboratorních, hematologických, biochemických, popř. i RTG vyšetření doplněným o výsledky vyšetření mikrobiologického. Vyšetření různorodých vzorků klade značné nároky na zkušenosti laboratorních pracovníků při volbě pracovních postupů, adekvátních povaze i množství materiálu. Kombinace biologických, kulturačních a imunologických metod je nezbytná jednak pro urychlení průkazu, jednak pro spolehlivou identifikaci původce.

### **4.1 Diferenciální diagnostika**

Tularémie je onemocnění, které je možno zaměnit si s jinými chorobami, což může negativně ovlivňovat následující terapii. Včasné odhalení vyvolávající příčiny může zamezit následným komplikacím. Společným příznakem řady chorob bývá regionální lymfadenopatie, proto musíme odlišit např. stafylokokové, streptokokové kožní procesy, ale je nutno myslet i na vážnější onemocnění – toxoplasmóza, larvální toxokaróza, aktinomykóza, antrax atd.

### **4.2 Vyšetřovací metody**

#### **4.2.1 Bakterioskopie**

Přímé mikroskopické vyšetření infekčního materiálu má pouze orientační charakter. Proti biologickému a kulturačnímu průkazu je sice rychlé a vzhledem k typické morfologii francisel i poměrně spolehlivé, jeho citlivost je však tak nízká, že jasně pozitivní výsledky můžeme očekávat jen v krevních nátěrech nebo otiskových preparátech z orgánů vysoce citlivých zvířat, usmrcených krátce před uhynutím. V lidském materiálu je průkaz pochybný, v kontaminovaných vzorcích zevního

prostředí beznadějný. Gramova metoda nemá prakticky žádnou rozlišovací schopnost, proto se doporučuje barvení podle Giemsy, nejlépe prolongované (30-60 minut).

#### **4.2.2 Průkaz imunoflorescencí (IF test)**

IF průkaz se daří nejen v čerstvém patologickém materiálu, ale i v tkáních delší dobu konzervovaných formolem nebo alkoholem. IF test umožňuje i podstatné urychlení klasického biologického testu na bílých myších. Infekci dávkou  $10-10^3$  CFU bylo možno IF technikou dokázat již za 3 dny, zatímco k uhynutí došlo až za 5-8 dnů. Vyšší dávky smrtily myši za 4-5 dnů, kdežto imunoflorescence dávala pozitivní výsledek za 24-48 hodin. *F.tularensis* se ve zvířecích orgánech jeví jako brilantně, celou plochou zářící body nebo krátké tyčinky s neostrými konturami. Podobně fluoreskují mikroby z kultur. Preparáty fixované formolem však září méně intenzívně než preparáty fixované alkoholem. Brilantní fluorescenci, typickou pro virulentní kmeny, si zachovávají i kmeny atenuované. Jen sbírkové virulentní kmeny světélkují velmi slabě nebo vůbec ne. Možnost nespecifického výsledku je u tularémie velmi malá. Zkřížené reakce s brucelami, které je nutno vzít v úvahu při aglutinační zkoušce, nemají praktický význam. Může k ní dojít výjimečně v nepřímé metodě a u některých sér s vysokými aglutinačními titry. Postup IF testu je jednoduchý a pokud jsou dodrženy všechny instrukce, má preparát vysokou rozlišovací schopnost i specifčnost.

#### **4.2.3 Biologický pokus na zvířeti**

Průkaz *F.tularensis* pokusem na vysoce citlivém laboratorním zvířeti je odedávna považován za nejspolehlivější. Nová kultivační média jej nemohou nahradit, zejména při vyšetřování přírodních vzorků z ohniska, obvykle značně kontaminovaných nespecifickou mikroflórou. Pokusné zvíře funguje v podobných podmínkách nejen jako vnímavý recipient, ale i jako účinný „biologický filtr“.

Nejvhodnějším objektem je z mnoha důvodů bílá myš (17-20g). Poněvadž je absolutně citlivá a reaguje tedy již na jednotlivé virulentní zárodky smrtelným onemocněním, odpadají různé statistické problémy s volbou „vhodného“ počtu zvířat na jeden vzorek. Při hromadném vyšetřování to není otázka zanedbatelná již z technických a ekonomických důvodů. Je-li citlivost myši rovna jedné, pak je citlivost vlastního testu

dána podílem naočkovaného objemu z celkového objemu vzorku. Proto z úsporných důvodů, aniž bychom zanedbali otázku citlivosti, připravujeme homogenáty nebo eluáty tuhých vzorků v objemech co možná nejmenších, nicméně dobře aplikovatelných. Myši očkujeme podkožně objemem 0,2 – 0,5 ml, netoxické vzorky až po 1 ml. V původním provedení testu se myši pozorují až do uhynutí, při čemž doba přežití dává přibližnou představu o množství zárodků v inokulu: malé počty mikrobů (do  $10^2$ ) hubí zvířata za 6-8 dnů, střední ( $10^2$ - $10^4$ ) za 4-6 dnů a vysoké ( $10^5$  a více) již za 3-4 dny. Nápadný je především lokální nález: po odpreparování a obrácení kůže naruby je podkoží v místě vpichu zduřelé, překrvené, prosáklé a pruhovitě souvisí se zvětšenými (někdy hemoragickými) regionálními uzlinami. Slezina sice bývá rovněž mírně zvětšená, při rychlém průběhu infekce však často bez viditelných ložiskových změn. Specifickou příčinu uhynutí je ovšem nutno prokázat izolací původce z orgánů a jeho další identifikací na základě morfologických, kultivačních, sérologických a patogenních vlastností. Tím se může celé vyšetření značně protáhnout. Proto se doporučují zkrácené postupy, vycházející z rychlého pronikání zárodků z podkoží do regionálních lymfatických uzlin a do sleziny. Podezřelým materiálem naočkujeme 4 myši, z nichž 2 usmrtíme již po 48 hodinách. Regionální uzliny homogenizujeme společně se slezinou asi v 0,25 ml fyziologického roztoku, část použijeme k imunofluorescenci, zbytek vyočkujeme na plotnu TGKA. V případě pozitivní imunofluorescence je možno ohlásit předběžný výsledek již za 2 dny po dodání materiálu do laboratoře a za další 3-4 dny jej potvrdit i kultivačně, případně sérologicky. Jestliže preparáty specificky nefluoreskují, opakujeme pokus za 3 dny po naočkování, v té době již mohou být patrné i patologické změny v podkoží a regionální oblasti. Pokud vyšetřovaný materiál vůbec obsahoval živé a virulentní francisely, je krajně nepravděpodobné, že by oba použité testy byly za 3 dny po infekci negativní.

Morče je k virulentním kmenům stejně citlivé jako bílá myš. Pokus je však nákladnější a prostorově náročnější. Nemá proto valný smysl používat obou druhů souběžně. Morčatům dáváme přednost v případech, kdy je nutno vyšetřovat poměrně velké objemy (např. vzorky závadné vody nebo oplachy obilných zrn, slámy apod.), podkožně lze pak injikovat až 5ml.

Zvířata se však dobře hodí i k intradermálním testům silně kontaminovaných materiálů (zahnívající orgány) nebo klišťat, která jsou ve větším množství pro pokusná zvířata toxická. Husté suspenze vtíráme do oholené a skarifikované kůže boku, při čemž je možno využít i obou stran k současnému vyšetření dvou různých vzorků. Zvířatům

měříme 2krát denně teplotu a pozorujeme lokální změny na kůži. Místní i regionální reakce se vyvíjí za 2-3 dny a zvláště dobře je patrna na rubu odpreparované kůže. Jakmile teplota vystoupí přes 40 °C a přes kůži jsou hmatné zvětšené regionální uzliny, zvíře usmrtíme a orgány vyšetříme imunoflourescencí a kultivací, jako bylo popsáno u myši.

#### **4.2.4 Kultivační průkaz**

Na rozdíl od McCoyovy a Francoisovy tuhé kultivační půdy lze na modifikacích GCBA nebo TGKA (thioglykolátový agar) zachytit i minimální počty tularemických mikrobů, nezbytné k infekci bílé myši. Výhody kultivační metody se uplatňují zejména v laboratorní praxi při kvantitativním vyšetřování orgánů pokusných zvířat, při práci s oslabenými kmeny, živými vakcínami apod.

V terénu jsou možnosti značně limitovány znečištěním přírodních materiálů. Vyhlídky na úspěch dávají pouze orgány zvířat, vyšetřené krátce po uhynutí nebo zabítí, případně vzorky pitné vody, kde lze s výhodou použít i metody membránových ultrafiltrů. V klinické praxi očkujeme na TGKA materiál z tampónů (sekrety kožních vředů a spojivkového vaku, krční výtěry), uzlinové punktáty apod., popřípadě venózní krev nemocného. I když u člověka nebývá bakteriémie příliš masivní, je nutno krev odebrat vždy na vrcholu teplotní vlny a vyšetřovat pokud možno velký objem. Dříve se test prováděl na morčatech, jimž se injikovalo až 5ml pod kůži.

K založení hemokultury lze použít i jednoduché tekuté půdy: do litru destilované vody odvážíme 1 g kvalitního peptonu a 10 g NaCl, pH upravíme na 7,2 – 7,4, rozplníme po 90 ml do malých transfúzních lahví a sterilizujeme v autoklávu. Po vychladnutí přidáme injekční stříkačkou do každé láhve 10 ml směsi stejných dílů 20% glukózy a 5 % roztoku thioglykolanu sodného. Před použitím tekutinu sterilizujeme filtrací. Připravené půdy skladujeme při 4 °C a očkujeme 5 ml nesražené venózní krve nemocného, nejlépe přímo u lůžka. Růst se projevuje za 2-4 dny jemným zákalem, postupujícím ode dna k povrchu.

#### **4.2.5 Kožní tularinový test**

Reakce rekonvalescentů k intrakutánně zavedenému antigenu je podle obecných zkušeností vysoce specifická jen velmi zřídka bývá pozitivní u některých osob trpících



brucelózou. Nikdy nebyla pozorována u lidí, kteří s tularémií nepřišli do styku. Objevuje se ve srovnání s protilátkovou odpovědí častěji, někdy již za 3-5 dnů po infekci, ke konci prvního týdne je pozitivní u 75-80% a v průběhu druhého týdne reagují prakticky všichni nemocní. Přetrvává po léta a podle některých autorů snad doživotně.

U osob imunizovaných živou vakcínou bývá méně výrazná a vyhasíná po 5-6 letech. Provádí se obvykle perkutánní metoda: kapka tularinu, obsahujícího  $2 \times 10^9$  mikrobních těl v 1 ml, se nanese na zevní plochu paže nad úpon m. deltoides. Přes ni se provedou lancetkou dva jemné, asi centimetrové paralelní zářezy ve vzdálenosti 4-5 mm, až ranky lehce krvácejí. Poté se kapka krátce vtírá plochou jehlou. Test se odečítá za 24 – 48 hodin, za pozitivní se považuje lehký otok a zarudnutí kůže v šíři alespoň 10 mm. Maxima dosahuje reakce za 2-3 dny. Většinou má jen místní charakter a projevuje se citlivostí místa aplikace, u hypersenzitivních osob může dojít i k přechodnému zvýšení teploty.

Intradermální test se provádí injekcí 0,1 ml tularinu o 20krát nižší koncentraci než pro perkutánní modifikaci, přísně do kůže volární plochy předloktí. Bílý pupen se po několika desítkách minut vstřebá a vlastní reakce se projevuje za 10 až 24 hodin jako mírně prominující indurace s hyperemickým lemem. Zarudnutí kůže bez indurace se hodnotí jako negativní, na druhé straně se někdy pozorují atypické „bílé reakce“ s infiltrátem, avšak bez hyperémie. Odpověď na nitrokožní injekci tularinu je nesporně bouřlivější než na aplikaci perkutánní, zejména u hypersenzitivních osob přicházejících s tularemií antigenem často do styku.

#### **4.2.6 Aglutinační reakce**

V sérologické diagnostice tularémie došla největšího rozšíření zkumavková aglutinační reakce, použitá již McCoyem a Chapinem. Její výhodou je nejen snadné provedení v každé sérologické laboratoři a dostupnost komerčních diagnostik, ale i její spolehlivost. Podle poznatků neobsahují séra zdravých lidí specifické protilátky vůči tularemií antigenům ani ve velmi nízkých ředěních, zkřížené reakce s brucelami nejsou většinou na závadu, protože titry proti tomuto heterolognímu antigenu jsou vždy podstatně nižší než vůči antigenu homolognímu. Ve většině případů se aglutinační protilátky objevují v nízkém titru počátkem druhého týdne nemoci, zřídka dříve. Maxima (1 : 320 až 1 : 640, vzácněji výše) dosahují titry mezi 4. až 6. týdnem, od konce

2. měsíce začínají hladiny zvolna klesat, avšak na nízkých hodnotách 1 : 10 až 1 : 40 se mohou udržet po řadu let. Pozdní nástup protilátkové odpovědi se někdy pozoruje – podobně jako u kožního testu – u případu od počátku s těžkým průběhem.

Pro potvrzení klinické diagnózy tularémie má zásadní význam co možná časný odběr prvního vzorku séra, sledovaný v týdenních intervalech 2-3 odběry kontrolními. Ve fázi poklesu protilátkové hladiny lze výsledek hodnotit jako průkazný jen tehdy, je-li možno spolehlivě vyloučit předchozí nákazu nebo imunizaci.

Provedení reakce se neliší od běžných zkumavkových aglutinačních testů: vyšetřované sérum se ředí dvojkovou řadou od 1 : 5 do 1 : 1280 a k 0,25 ml ředěného séra se přidává stejný objem antigenu. Nejlépe se hodí antigen formolizovaný : 48hodinová kultura plně virulentního kmene se setře z povrchu TGKA a homogenizuje v nádobce se skleněnými perličkami a fyziologickým roztokem o pH 7,2. Suspenze se nefelometricky adjustuje na hustotu, odpovídající  $2 \times 10^{10}$  mikrobiálních těl v 1 ml. Poté se přidá formol do výsledné koncentrace 0,5% a suspenze se za občasného protřepání inaktivuje 2-3 dny při pokojové teplotě. Hrubší vločky se odstraní centrifugací, prověří se sterilita a antigen se rozplní do ampulí. V chladničce vydrží až 6 měsíců. Do vlastní reakce se ředí fyziologickým roztokem v poměru 1 : 5 až 1 : 10. sérum s antigenem se inkubuje přes noc při 37 °C a před odečtením se ponechá stát 1-2 hodiny při pokojové teplotě. Jako pozitivní se hodnotí pouze hrubý, neroztřepatelný Vi-aglutinát.

K rychlému průkazu aglutinačních protilátek při hromadném terénním vyšetření je možno použít i sklíčkové metody: kapka zaschlé krve se rozpustí destilovanou vodou, fibrinové vločky se stáhnou k okraji a přidá se kapka neředěného antigenu. Aglutinace je patrná po několika minutách, rychlost však závisí na titru vyšetřovaného séra.

#### **4.2.7 Vazba komplementu**

Reakce vazby komplementu k průkazu specifických protilátek se používalo již dříve. Technicky se neliší od rutinně prováděné reakce Bordetovy a Wassermannovy, avšak reakce není citlivější než aglutinace. Obecně se dobře osvědčil alkoholový antigen. Není antikomplementární a jeho příprava je nenáročná, suspenzi o hustotě  $10^{11}$  mikrobiálních těl centrifugujeme, k sedimentu přidáme čtyřnásobný objem čistého 96% etylalkoholu a za občasného protřepání necháme stát 3 dny při pokojové teplotě. Znovu centrifugujeme, sediment 2krát promyjeme čtyřnásobným objemem fyziologického roztoku o pH 7,2 a nakonec v témž médiu nasuspendujeme do původního objemu. Do

vlastní reakce bereme 0,1 ml inaktivovaného séra, 0,1 ml antigenu a 0,1 ml vyfukovaného morčecího komplementu. Vazebná reakce probíhá přes noc v ledničce. Poté přidáme 0,2 ml hemolytického systému a inkubujeme s příslušnými kontrolami 30 minut ve vodní lázni při 37 °C. titer je dán původním ředěním, v němž došlo k 50% hemolýze.

### 4.3 Vyšetřování materiálů z ohniska

Sběr podezřelého materiálu z ohniska se zásadně provádí v rukavicích, s ochrannou rouškou a s brýlemi. V oblastech silně zamořenými klíšťaty je nutno kromě toho použít i speciálně těsněných oděvů. Jednotlivé vzorky se ukládají odděleně do dobře uzavřených obalů, k vyšetření se zasílají řádně označené a opatřené průvodním listem s daty o době a místě nálezů, případně s dalšími epidemiologicky závažnými údaji.

Nemocné a uhynulé hlodavce pitváme pouze v laboratořích s odpovídajícím technickým vybavením a bezpečnostním režimem. Není-li taková laboratoř k dispozici, odesíláme zvířata. Celá předtím však přejížděním pinzetou proti srsti pátráme po ektoparazitech. Nalezené exempláře opatrně vybíráme a k vyšetření je zasíláme zvlášť. Ze zdechlin větších zvířat v pokročilém stavu rozkladu oddělujeme pouze dlouhé kosti.

Laboratorně se vyšetřují:

- (1) nemocní nebo uhynulí zajíci, hraboši, domácí myši a jiní drobní hlodavci, ve vlhkých lokalitách ondatry a vodní hryzci
- (2) výstelky nor a hnízd, v neporušeném stavu i s ektoparazitami
- (3) vzorky obilí (asi 100 g), slámy a sena (25 g), kontaminované zbytky zvířat nebo jejich exkrementy
- (4) odřezky cukrové řepy, brambor, zeleniny a jiných podobných produktů ohryzaných od hlodavců
- (5) voda ze studní a povrchových zdrojů zamořených utonulými zvířaty
- (6) různé potravinářské produkty ze spíží a skladů, kam pronikly nemocné myši
- (7) prach z domácností nebo provozů, kde se vyskytly plicní formy tularémie

U zvířat pátráme nejprve po patologických lézích v podkoží a regionálních lymfatických uzlinách nebo ve slezině, změny ve vnitřních orgánech však nemusí být vždy makroskopicky patrné. Je-li možno odebrat krev ze srdce, zhotoví se několik nátěrů pro imunofluorescenční vyšetření, případně bakterioskopii preparátů obarvených podle Giemsy. K průkazu *F.tularensis* u malých hlodavců se bere celá slezina, nejprve se přestříhne napříč a řeznou plochou se zhotoví série tenkých otisků na podložní sklíčko, preparáty vyšetřujeme imunofluorescencí. Poté se celý orgán homogenizuje s 1-2 kapkami fyziologického roztoku a postupně se doplňuje do celkového objemu 1 ml. Suspenze se očkuje po 0,2 ml pod kůži čtyřem bílým myším, jsou-li orgány čerstvé, rozočkuje se zbytek na plotny TGKA. Zvířata se pozorují 48 hodin a poté je vyšetříme kombinovanou technikou imunofluorescence a kultivace.

Ze zajíců a jiných větších zvířat se obdobným způsobem zpracují lymfatické uzliny, ze sleziny se odebírá několik přiměřených vzorků, přičemž se zaměřuje především na patologickou tkáň.

Z ovcí a králíků se daří průkaz spíše z uzlin než ze sleziny. Pokud jsou materiály vhodné ke kultivaci, očkují se souběžně i na obvyklé diagnostické půdy, aby se vyloučila jiná příčina onemocnění či uhynutí.

U rozkládajících se zdechlin je kultivace bezpředmětná, opatrnost je třeba i při provádění biologického testu. Vhodnější než podkožní aplikace je v takových případech vetření husté suspenze do oholené a skarifikované kůže morčete. V zetlelých zdechlinách větších zvířat se může zdařit průkaz *F.tularensis* vyšetřením dřevě dlouhých kostí. Roztírá se v malém objemu fyziologického roztoku, část se vyšetří IF technikou, část se vetře do kůže morčete. Je třeba zdůraznit, že práce s infekčními zvířaty je vysoce riziková. Často dochází k neopatrnému drcení orgánů odletující částičky mohou snadno vniknout do nechráněného oka nebo potřísnit kůži obličeje. Z tuhých materiálů se připravují fluáty.

Obilná zrna, cukrová řepa, brambory, sláma, seno nebo celá neporušená hnízda hlodavců i s ektoparazity se důkladně protřepají s 50 – 100 ml fyziologického roztoku, eluát se po usazení hrubých částic procedí přes sterilní mul a po 5 ml injikuje pod kůži 2 morčatům. Zbytek se vyšetřuje IF technikou. Membránových ultrafiltrů se používá i k průkazu *F.tularensis* ve vodě ze studní a zamořených povrchových zdrojů. Odebírají se dva vzorky po 500 ml, odděleně se filtrují, pak se jedna z membrán přikládá spodní plochou na povrch TGKA, druhá se rozdrtí s pískem a zpracuje se pro imunofluorescenci a biologický pokus.

Klíšťata a jiné ektoparazity se vyšetřují zpravidla jen biologickým pokusem. Posbírané exempláře se entomologicky určují, třídí podle druhů. Způsob vlastního vyšetření závisí na okolnostech: při orientačním průzkumu mohou být vzorky téhož druhu zpracovány kolektivně po 10 a více jedincích. Pro odhad frekvence infikovaných členovců je nutno vyšetřovat individuálně. Vzorky se drtí s pískem v malém množství fyziologického roztoku a hustá suspenze se vtírá do skarifikované kůže morčete.

#### **4.4 Vyšetřování klinického materiálu**

Na rozdíl od předchozích vzorku je možno k průkazu *F.tularensis* v materiálech od nemocných použít ve větším měřítku kultivačních půd TGKA, k nimž pro omezení růstu jsou přidávána antibiotika. Paralelně s TGKA se očkují i běžné diagnostické půdy.

Pro tularémii, více než pro jakoukoliv jinou infekci platí zásada, že (1) klinický materiál musí být odebrán správnou technikou a v dostatečném množství, (2) tampóny k zachycení patologického sekretu musí být před použitím řádně zvlhčeny a po odběru chráněny před vysycháním, (3) vzorky musí být dopraveny do laboratoře co nejrychleji.

K vyšetření zasíláme:

- (1) 5 ml sražené krve k sérologickému průkazu
- (2) nesraženou krev na bakteriologický průkaz
- (3) při anginózních nebo okuloglandulárních formách se odebírá v prvních 10 dnech nemoci materiál z tonzil nebo spojivkového vaku
- (4) z čerstvých periferních lézí na kůži je možno vyšetřovat obsah ulcerací, dále pak punktáty lymfatických uzlin
- (5) při těžkých meningoencefalitických komplikacích se vyšetřuje mozkomíšní mok
- (6) pokud došlo k úmrtí, lze se pokusit o záchyt původce ze zvětšených lymfatických uzlin, bloků sleziny, jater, případně jiných orgánů s ložiskovými změnami

### **5. Terapie tularémie**

K léčení akutní tularémie se doporučuje aplikace streptomycinu v dávce 1 g denně i.m. nebo gentamycin 240 g v jedné denní dávce i.m., doxycyclin v dávce 1x 100-200 mg nebo spiramycin v dávce 25mg/kg dělené na 3 dílčí dávky per os. Objevují

se zprávy o výborných léčebných účincích chinolonů a rifampicinu. Monoterapie některým z uvedených antibiotik přináší lepší výsledky než jejich kombinace. Doba podávání se pochopitelně řídí klinickým stavem nemocného, ale není třeba ji protahovat nad 10, maximálně 14 dní. Důležitým faktorem úspěšného léčení je včasnost zahájení etiologického léčení. Podávání symptomatologických prostředků k tlumení celkových obtíží nemocného a lokální ošetřování primárních lézí jako vstupních ulcerací, tonzilitid, blefarokonjunktivitid klasickým způsobem bývá nezbytné.

Kolikvované lymfatické uzliny je nutno včas chirurgicky ošetřit, tj. incidovat nebo drénovat. Pouhá punkce hnisavého obsahu k sanaci nestačí, přestože bakteriologický nález bývá negativní. Neurovegetativní obtíže rekonvalescentů je nutno řešit podáváním vegetativních sedativ nebo ataraktik. Při poruchách potence u rekonvalescentů je indikován yohimbin v kombinaci se strychninem nebo sildelafil.

## **6. Vakcinace**

Vakcinace proti tularémii prošla od prvních pokusů s usmrcenými vakcínami, které zahájil od roku 1931 v USA Foshay, složitým vývojem. Koncem čtyřicátých let byla v tehdejší SSSR vyvinuta „suchá živá vakcína NIIG“, kterou bylo možno aplikovat epidermálně, a při dodržení všech kautel vykazovala téměř 100% pozitivní efekt.

Dnes je k dispozici několik typů vakcín, jejichž použití je indikováno pouze u rizikových profesionálních skupin.

## **7. Epidemie různých lokalit**

### **7.1 Epidemie převážně „suchých“ lokalit**

Mezi suché lokality řadíme prostředí, kde převládají pole, louky, lesy.

#### **7.1.1 Epidemiologický význam polních hrabošů**

Suché lokality jsou doménou hrabošů. Nemocné zvíře zřídka kdy infikuje člověka přímo, avšak v genezi mnoha epidemií hraje klíčovou úlohu iniciálního článku.

Předurčuje ho k tomu silné početní zastoupení mezi divoce žijícími hlodavci, násobené ještě periodickými vlnami přemnožení v tzv. myších letech. Exploze se ohlašují zpravidla zjara a v létě, vrcholí na podzim a v zimě. S rostoucí hustotou hrabošů roste i možnost vzájemné infekce. Souvislost mezi epizootiemi drobných hlodavců a „zaječími“ epidemiemi byla pozorována v letech 1936-37 na jižní Moravě.

Příznivé podmínky pro prudká vzplanutí tularémie vznikají pozdě na podzim a v zimě, kdy se drobní hlodavci stěhují za potravou z polí do blízkosti zemědělských závodů a obydlí člověka. Nemocní hlodavci hustě osídlují stohy, stodoly, skladiště, padají i do nezajištěných zdrojů vody. Vytvářejí tak stabilní zdroje nákazy a mohou se tak infikovat jednotlivci i kolektivy.

### **7.1.2 „Zaječí“ epidemie**

Zajíc figuruje jako bezprostřední zdroj lidských nákaz na předních místech většiny středoevropských a západoevropských statistik. Jistě proto, že je velmi vyhledáván jako lovná zvěř a potravinářský produkt. Na jaře a v létě hynou zajíci jen sporadicky, přičemž se v roli přenašečů uplatňují především klíšťata napadající zajíce ve všech vývojových stádiích. Člověk se v této roční době infikuje zřídka: většinou jsou postiženy jen náhodní nálezci nemocných a snadno polapitelných zvířat. Epizootická křivka začíná stoupat na podzim a vrcholí v zimě, kdy se zajíci spolu s ostatními divoce žijícími hlodavci koncentrují u zdrojů potravy.

Zaječí epizootie jsou pravděpodobně druhotné a navazují na epizootie drobných hlodavců. Na člověka se většinou nákaza přenáší většinou kontaktem při stahování kůže, vyvrhování vnitřností a přípravě syrového masa. Odpovídá tomu převaha ulceroglandulárních forem lokalizovaných na kůži ruky, případně čistě glandulárních forem s primární manifestací v loketní jamce nebo v podpaží.

Pro tularémii získanou od zajíce je typický jednak její profesionální charakter (onemocnění myslivců, lesních zaměstnanců atd.), jednak častý rodinný výskyt po společné konzumaci závadného masa.

### **7.1.3 Epidemiologický význam domácích a hospodářských zvířat**

Zvířata chovaná v domácnostech (kočky, psi atd.) nebo v hospodářstvích (ovce, krávy, atd.) jsou tak málo vnímavá, že se jim nepřipisuje epidemiologický význam. Pes

a kočka jsou velmi rezistentní a sami nikdy neonemocní, mohou však přijít do přímého kontaktu s nemocnými hlodavci nebo kontaminovaných masem, uplatňují se v ojedinělých případech jako krátkodobí a pasivní přenašeči.

#### **7.1.4 Epidemie v zemědělských závodech a domácnostech**

Velmi vyhledávaným útočištěm nemocných hlodavců bývaly stohy nevymláčeného obilí, proto dříve hrozily epidemie, postihující desítky nebo stovky zemědělských pracovníků při pozdních výmlatech koncem zimy nebo počátkem jara. Ve většině případů byl příčinou infekční prach vnikající do plic. Vedle plicních forem se vyskytovaly i různé formy periferní, způsobené poraněním a infekcí kůže, vniknutím infekčního prachu do spojivkového vaku nebo do nosohltanu.

Zimní invazí nemocných hlodavců do osídlených oblastí ohniska s přenosem infekce na domácí myši jsou ohroženy nechráněné zdroje pitné a užitkové vody. Těla v nich utonulých hlodavců mohou v zimním období zamořovat vodu po celé měsíce.

K infekcím, které mají často charakter rozsáhlých „vodních epidemií“, dochází nejen pitím závadné vody, ale i jejím používáním k mytí, čištění zubů a kloktání.

### **7.2 Epidemie převážně „mokrých“ lokalit**

Velký význam při masovém rozšíření má vodní hryzec v povodí rozlévajících se řek a potoků, okolo bažinatých rybníků, jezer. Rozsáhlá ohniska tohoto typu byla zjištěna v Povolží a v povodí dalších řek evropské části bývalého Sovětského svazu.

Epizootie se vyskytují v dvouletých až tříletých periodách a šíří se hlavně v období záplav na jaře a časném létě. Tato doba je hlavní sezónou lovu hryzců a až do zavedení povinného očkování lovců a dalších preventivních opatření, docházelo pravidelně k velkým epidemiím, postihující stovky lidí v jednotlivých oblastech. Infekce většinou pronikala kůží rukou, nebo při brodění vodou a bahnem i kůží dolních končetin, rezultovala tedy v ulceroglandulární a glandulární formy.

### **7.3 Protiepidemická opatření**



Zahrnuje komplex opatření zaměřených na různé články epizooticko-epidemického procesu. Aby byla tato opatření účinná, musí být legalizována systematicky, plánovitě, v souladu s konkrétní situací.

Základním článkem je kontrola myšovitých hlodavců a omezení jejich populační aktivity. Významná úloha sočívá v informovanosti obyvatel, k řadě onemocnění dochází z neznalosti a neinformovanosti obyvatel. Je třeba zdůrazňovat, že je nebezpečné zužitkování kůže a masa zajíců, kteří se dají snadno polapit, dále je třeba varovat před sbíráním a požíváním ovoce a zeleniny ze zahrad zamořených hlodavci. Voda by měla být čerpána pouze ze spolehlivých zdrojů. Při manipulacích s prašnými materiály (sláma, seno) je nutno chránit si nos, ústa a oči.

Je třeba zvážit případné očkování u exponovaných osob.

## **8. Tularémie na území České republiky**

### **8.1 Rozvoj tularémie v ČR**

V říjnu 1936 popsal Drbohlav v okresech Hodonín, Mikulov, Hustopeče, Brno a Vyškov epidemický výskyt celkem 290 případů vesměs ulceroglandulárních a glandulárních forem tularémie, vzniklých v souvislosti s manipulací s ulovenými, uhynulými nebo chycenými tularemičkami zajíci, v období nacistické okupace a po únoru 1948 u nás nebyly pro vědeckou práci dobré podmínky, a proto jsou z tohoto období pouze orientační zprávy o sporadickém výskytu tularémie na území jižní Moravy.

V roce 1954 Kazmar uveřejnil zprávu o epidemii tularémie, která v období 1952-1953 postihla v západních Čechách zemědělce pracující se suchým krmivem a stelivem, kontaminovaným drobnými myšovitými hlodavci, při níž poprvé na našem území převládaly primární plicní formy onemocnění. Po několika letech relativního klidu došlo v sezoně 1959-1960 k epidemickému výskytu celkem 125 podobných onemocnění na jižní Moravě. Za další dva roky, tedy v sezoně 1961-1962, vypukla v této oblasti zatím největší epidemie tularémie s epicentrem v okresech Znojmo a Třebíč, kdy bylo hlášeno celkem 736 případů onemocnění a při níž výrazně převládaly plicní formy. Po téměř deseti letech se znovu aktivizovalo ohnisko v severozápadních

Čechách, kde Vítková a Richter popsali epidemii 269 případů onemocnění s převahou plicních forem.

Během šedesátých let došlo na jižní Moravě ještě k dalším epidemiím tularémie, při nichž se poprvé zachytil a prozkoumal výskyt profesionálních plicních forem u pracovníků cukrovarů. Zde byl médiem přenosu aerosol, vnikající při zpracování tularémické, myšovitými hlodavci kontaminované, cukrové řepy. Po deseti letech sporadického výskytu vzplanula roku 1978 místní epidemie alimentární nákazou v Domově důchodců ve Velkém Újezdě v okrese Třebíč která postihla 131 obyvatel a zaměstnanců tohoto zařízení. Převládaly formy oroglandulární, abdominální a jejich kombinace. Médiem přenosu zde byl mošt, vyrobený lisováním padaných jablek, kontaminovaných pravděpodobně myšovitými hlodavci.

Zvýšený výskyt tularémie na jižní Moravě pokračoval ještě v následující sezóně 1980-1981, kdy bylo hlášeno více než sto onemocnění, a v sezóně 1985-1986, kdy bylo odhaleno padesát případů onemocnění převážně zevními formami tularémie. V dalších deseti letech byl výskyt nemoci v této oblasti spíše ojedinělý, až v sezóně 19941-1995 bylo hlášeno 75 případů tularémie převážně v okresech Brno-venkov, Znojmo a Hodonín. Současně se znovu aktivizovalo ohnisko v západních Čechách a v sezóně 1998-1999 na jižní Moravě v okresech Třebíč, Brno-venkov a Vyškov.

Tularémie má v našich podmínkách výrazně sezónní charakter s maximem v listopadu, prosinci a lednu. Je to podmíněno podzimním charakterem tularémických epizootií mezi myšovitými hlodavci, k jejichž přemnožení dochází v souvislosti s delším trváním „babího léta“ a dále podzimním charakterem zemědělských prací, cukrovarnických kampaní a loveckých sezon. Pouze klíšťaty přenášené tularémie přicházejí spíše v létě.

Téměř 25% všech hlášených onemocnění tularémií bylo uznáno za profesionální, což platilo zejména u plicních forem. Promořenost pracovníků počátečních fází zpracování cukrovky v cukrovarech po odpracování více než deseti řepných kampaní dosahovala téměř 100%.

## **8.2 Materiál a metodika**

Materiál a epidemiologické souvislosti jsem čerpala z dodaných informací ze Státního zdravotního ústavu (NRC pro analýzu epidemiologických dat).

Tularémie se v České republice sleduje již od roku 1965, já jsem se konkrétně zaměřila na rok 2005 a sledovala jsem počet zjištěných onemocnění, dále formu choroby, způsob přenosu, věk pacientů a roční období, kdy byli pacienti nakaženi.

### 8.3 Výsledky

V České republice se tularémie epidemiologicky sleduje od roku 1965, i když pozornost jejímu výskytu byla věnována již mnohem dříve.

Výskyt tularémie od roku 1965 je prakticky konstantní, můžeme pozorovat 2 období se zvýšeným výskytem, a to v roce 1967 a v letech 1998 – 1999. V roce 1967 bylo zjištěno a zaznamenáno 1021 případů, v roce 1998 222 a v roce 1999 225 případů .

Počet zjištěných onemocnění za posledních pět let, tzn. od roku 2001 do roku 2005 činí 398 případů.

V roce 2005 bylo hlášeno 83 případů. Nemocnost na 100 000 obyvatel byla 0,81 [graf č.1]. Žádné z onemocnění nebylo smrtelné. Nejvíce onemocnění se vyskytlo v Jihomoravském kraji (18 případů), následoval kraj Středočeský (15 případů), Plzeňský (11 případů), Vysočina (9 případů), Jihočeský (7 případů), Ústecký (5 případů), Praha (4 případy), Zlínský (4 případy), Liberecký (3 případy), Karlovarský (2 případy), Pardubický (2 případy), Olomoucký (2 případy) a konečně kraj Královéhradecký (1 případ), pouze v kraji Moravskoslezském nebyl zaznamenán ani jeden případ onemocnění [graf č.2 a graf č.8].

Nejvíce onemocnění se vyskytovalo ve věkové skupině 45 až 64 let a to činilo 37 případů, nejméně potom ve věkové skupině 0 až 9 let, a to byly celkem 4 případy. Mezi postiženými převažovali muži (50 případů) u žen bylo onemocnění zjištěno v 33 případech [graf č.3]. Největší výskyt onemocnění byl zaznamenán v měsících září (16 případů), srpen (14 případů) a leden (11 případů). V ostatních měsících se onemocnění vyskytovalo pouze sporadicky [graf č.4].

Zdrojem onemocnění byl nejčastěji zajíc (26 případů, 32%), u 25 případů (30%) se zdroj nákazy neobjasnil, hlodavci byli příčinou 8 případů (10%), domácí zvířata byla příčinou 4 případů (5%) a u 19 případů (23%) byl zdroj nákazy jiný než všechny předchozí [graf č.5].

V klinickém obraze převažovaly formy ulceroglandulární 37 (45%), glandulární 28 (34%), formy plicní 7 (8%), oroglandulární 6 (7%), okuloglandulární 1 (1%) a forma střevní 1 (1%), u třech případů (4%) byla forma onemocnění neurčena [graf č.6].

## **8.4 Diskuse**

Výskyt tularémie v ČR v roce 2005 činí 83 případů. Tento počet nijak nevybočuje z dlouhodobého průměru. Zásahu má jistě na tom zlepšení preventivních opatření, správné hygienické návyky a samozřejmě také informovanost obyvatel.

Není překvapivé, že onemocnění častěji postihlo muže, je to dáno jejich zaměstnáním (lesníci, dělníci v lese, atd., ale také jejich koníčky (lov, atd.).

Většina pacientů onemocněla v letních měsících září a srpen, což je oproti jiným rokům poněkud překvapivé, protože zimní měsíce bývali nejčastějším obdobím nákazy. Patrně se uplatňuje stále větší vliv transmisivního přenosu klíštěaty [graf č.7].

Zajíc byl nejčastějším zdrojem nákazy, role myšovitých hlodavců, kteří byli hlavní příčinou epidemií v cukrovarech a u pracovníků v zemědělství, ustupuje do pozadí. Stále však stoupá počet infikovaných pacientů, kteří se nakazili klíštětem.

Převaha zevních forem onemocnění je v souladu s trendem, který je patrný od roku 1965.

## **Závěr**

Z konečných výsledků mohu poukázat na to, že tularémie v České republice má stagnující charakter, v průběhu posledních let počet hlášených případů kolísá kolem 100. Hromadné epidemie, které se vyskytovaly především v minulém století, se již neobjevují. Vliv na tom mají jistě zlepšené hygienické návyky a preventivní opatření.

## **Souhrn**

Tularémie je onemocnění přenášené na člověka ze zvířat. U zvířat bylo objeveno před více než 90 lety McCoyem a počátkem dvacátých let minulého století bylo rozpoznáno E. Francisem u člověka. Jeho původcem je gram-negativní mikrob zvaný

*Francisella tularensis*. Epidemiologie a klinické projevy tohoto onemocnění jsou velmi pestré. Je charakterizováno vznikem primárního komplexu, který sestává ze vstupní ulcerace a regionální lymfadenitidy.

Na území našeho státu se tularémie poprvé objevila v roce 1936 na jižní Moravě a v následujícím období se vyskytovala sporadicky i v epidemiích na západní Moravě, v severozápadních a východních Čechách. Postihovala osoby manipulující s nemocnými zvířaty (hlavně zajíci) a pracovníky v živočišné výrobě a ve studených provozech cukrovarů.

## **Summary**

Tularemia was first described 90 years ago by McCoy as a disease of animals. At the beginning of twenties it was recognised by E. Francis as a disease transmittable from animals to man. Tularemia is caused by a gram-negative microbe *Francisella tularensis*. Epidemiological and clinical manifestation of the disease are highly diverse. The characteristic sign is the primary complex consisting from an initial ulceration and a regional lymphadenitis.

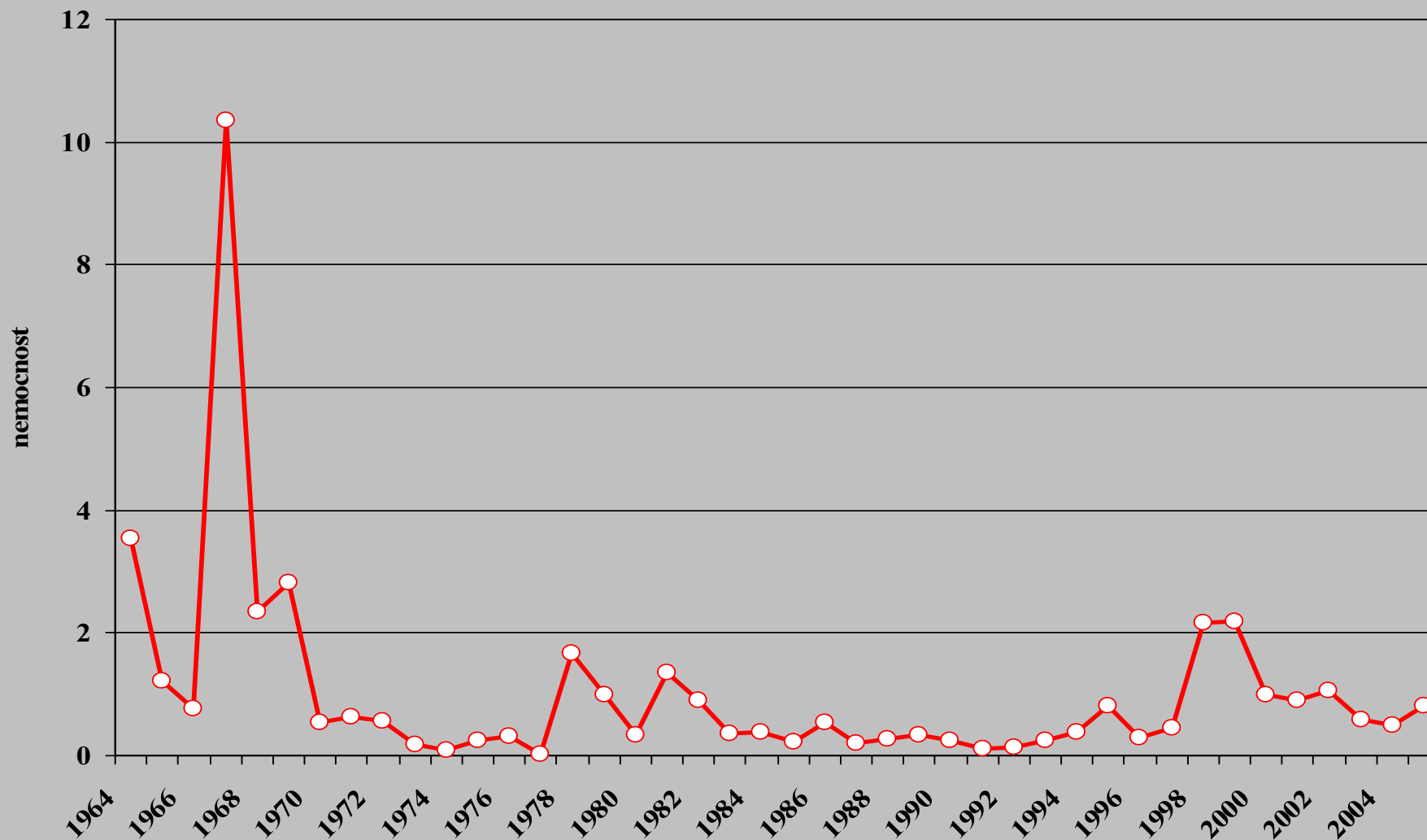
In the Czech Republic tularemia was first identified in 1936 in the south of Moravia and for next years it occurred sporadically or in epidemic form also in the western Moravia, in north-west and east of Bohemia. It affected persons manipulating with the diseased animals, namely with hares, workers in animal farms and those working in cold sections of sugar mills.

## **Použitá literatura**

- Bednář, M., Fraňková, V., Schindler, J et al.: Lékařská mikrobiologie.1.vyd. Praha, Mavril 1996. 558 s.
- Černý, Z.: Tularémie – historie, epidemiologie, klinika, diagnostika a léčba. Čas.Lék.Čes., 141, 2001, č.9, s.270-275
- Havlík, J.: Infektologie. 2. vyd., Avicenum 1990. 393 s.
- Hubalek, Z., Sixl, W., Halouzka, J., and M. Mikulaskova: Prevalence of Francisella tularensis in Dermacentor reticulatus ticks collected in adjacent areas of Czech and Austrian Republics. Cent.Eur.J. Public Health, 5, 1997, s. 199 - 201
- Libich, J.: Tularémie. Praha, Avicenum 1981. 120s.
- Macela, A.: Why tularemia?.Purkyně Military Medical Academy 1994. 36 s.
- Provazník, K. et al.: Manuál prevence v lékařské praxi, 1. – 5. díl. 1.vyd. Praha, Fortuna 1998. 624 s.
- Sedlák, K., Tomšíčková, M.: Nebezpečné infekce zvířat a člověka. 1.vyd. Praha, Scientia 2006. 167 s.
- Strnad, P., Vaništa, J.: Nákazy společné člověku a zvířeti. Praha, Institut pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů v Praze 1990, 148 s.
- Treml, F., Hubálek, Z., Halouzka, J. et al.: Analýza výskytu tularémie na okrese Břeclav v letech 1994-1999. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 50, 2001, č.1, s.4-6

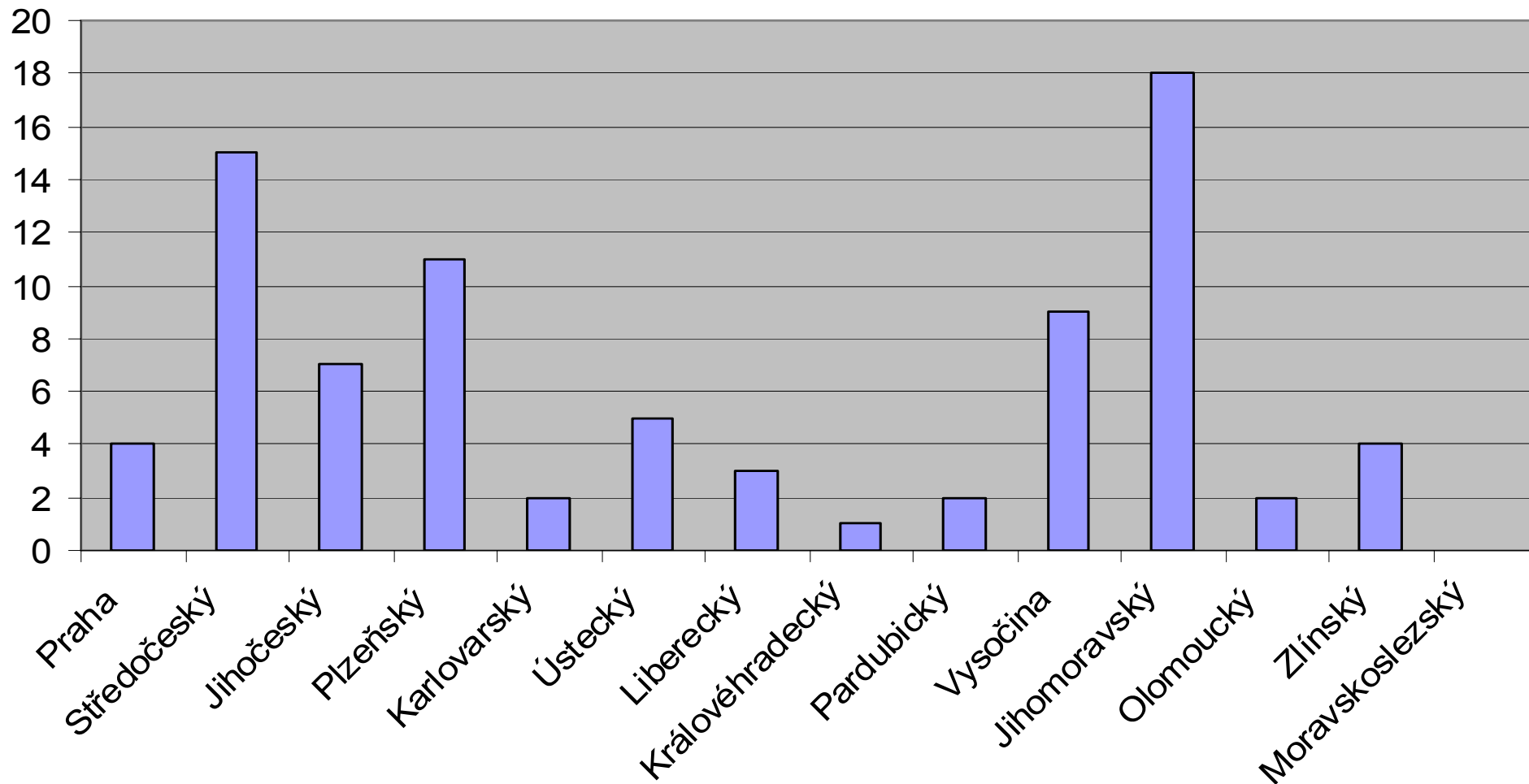
## **PŘÍLOHY**

**Graf č.1: Nemocnost obyvatel v průběhu let 1964 - 2005**

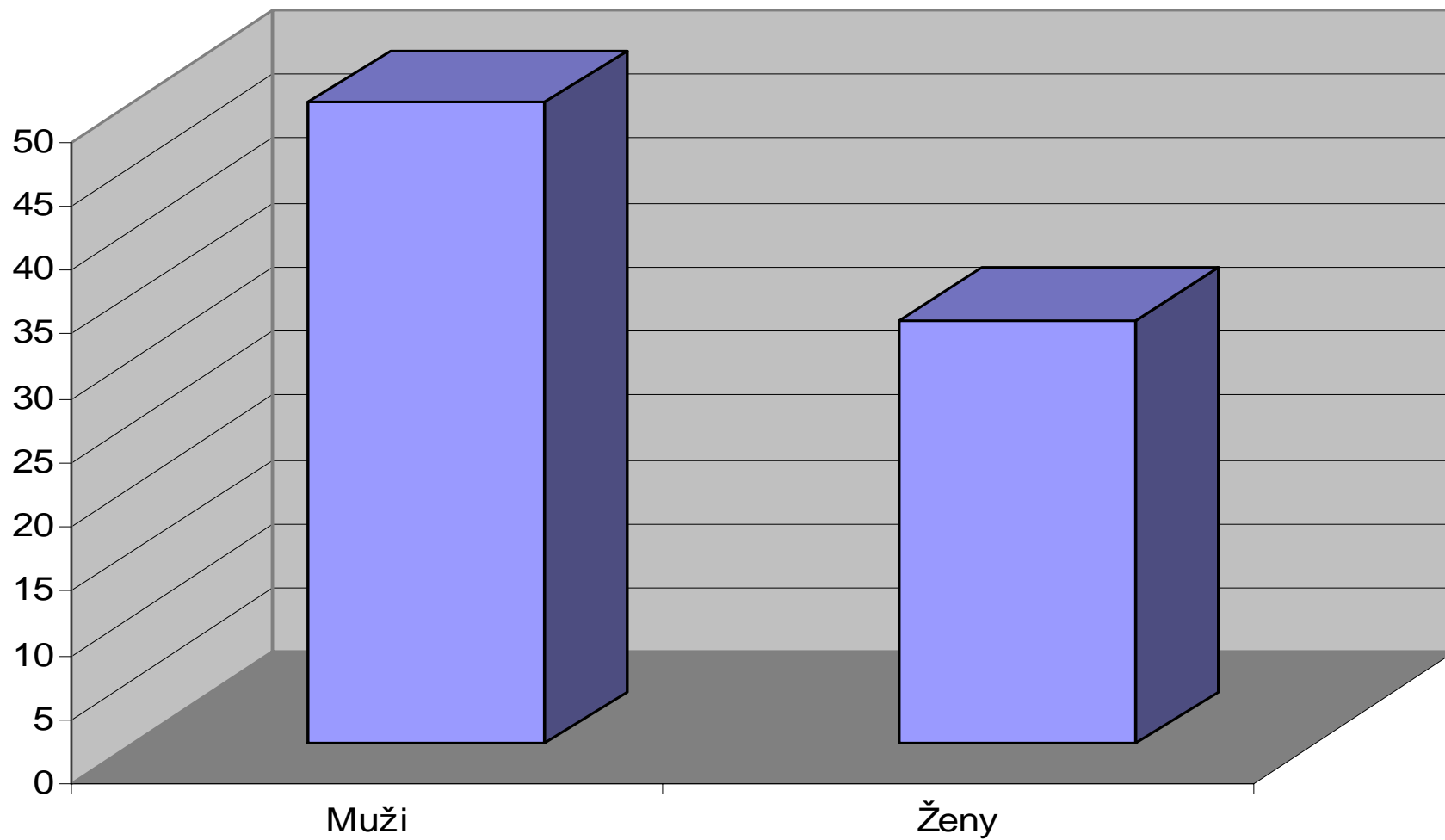




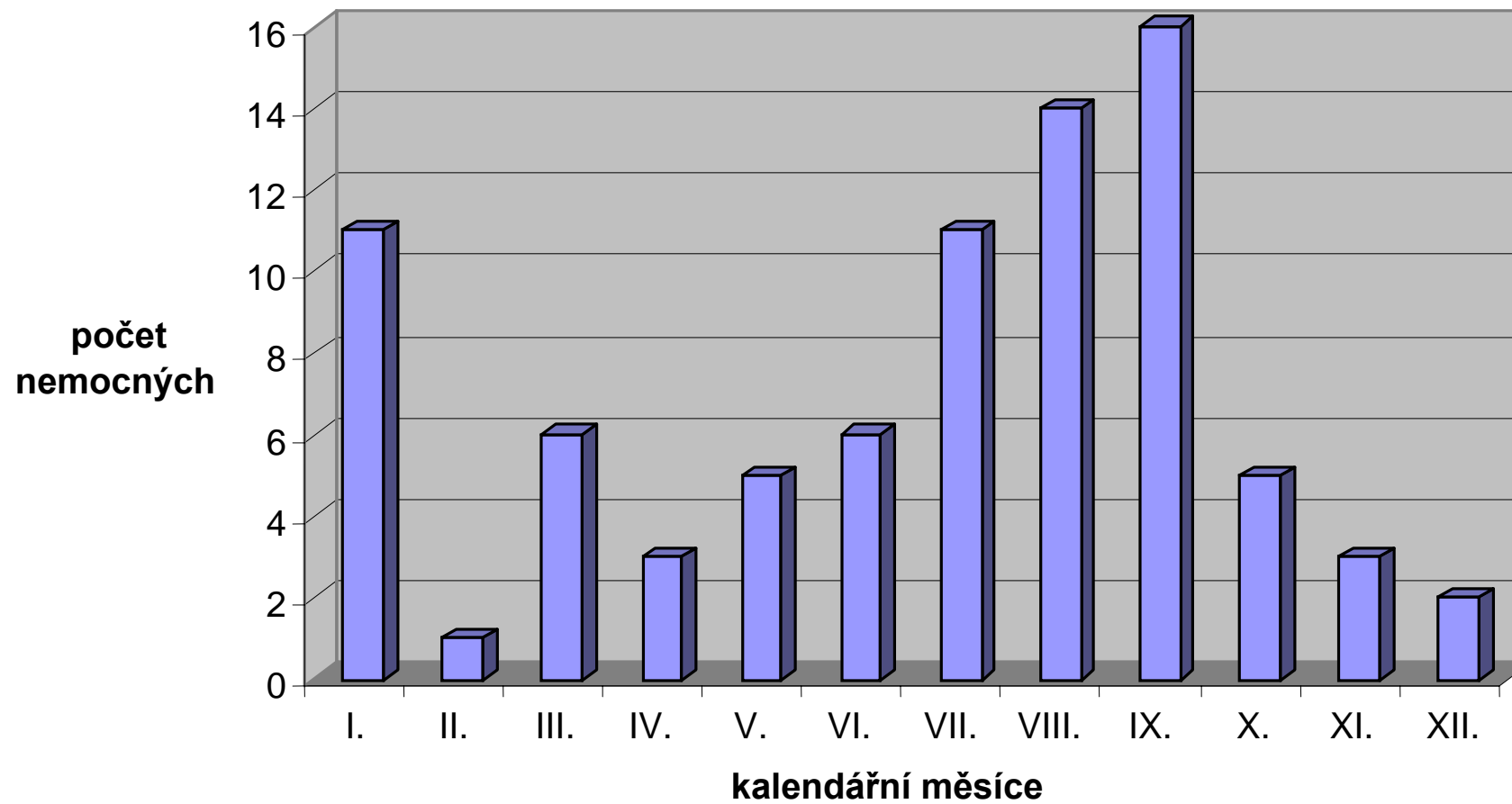
**Graf č.2: Tularémie v ČR v roce 2005, počet onemocnění v jednotlivých krajích**



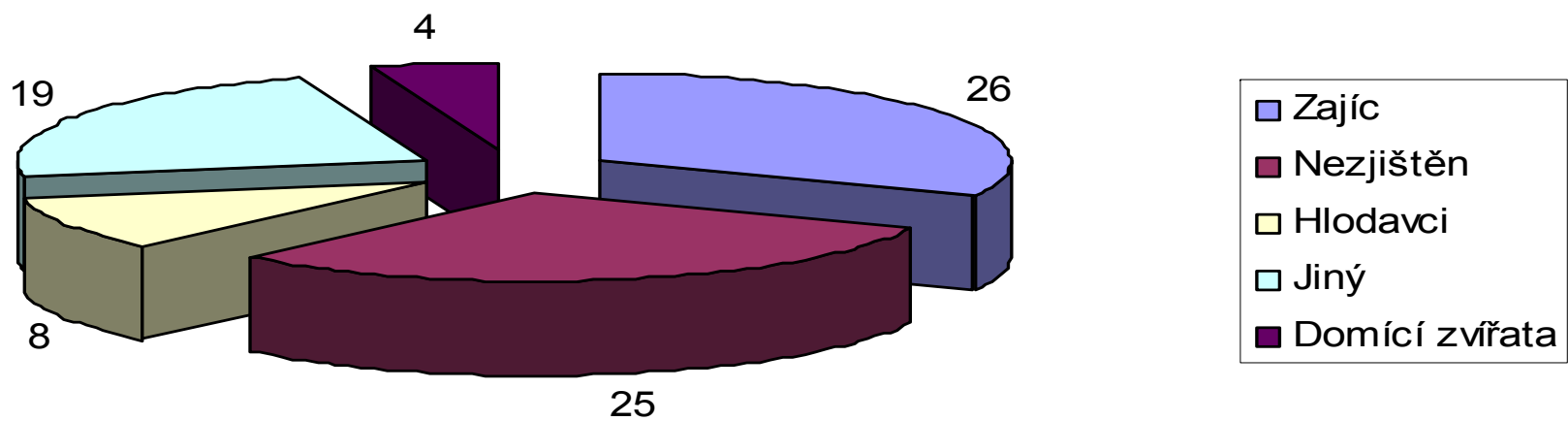
**Graf č.3: Tularémie v ČR v roce 2005, absolutní počty**



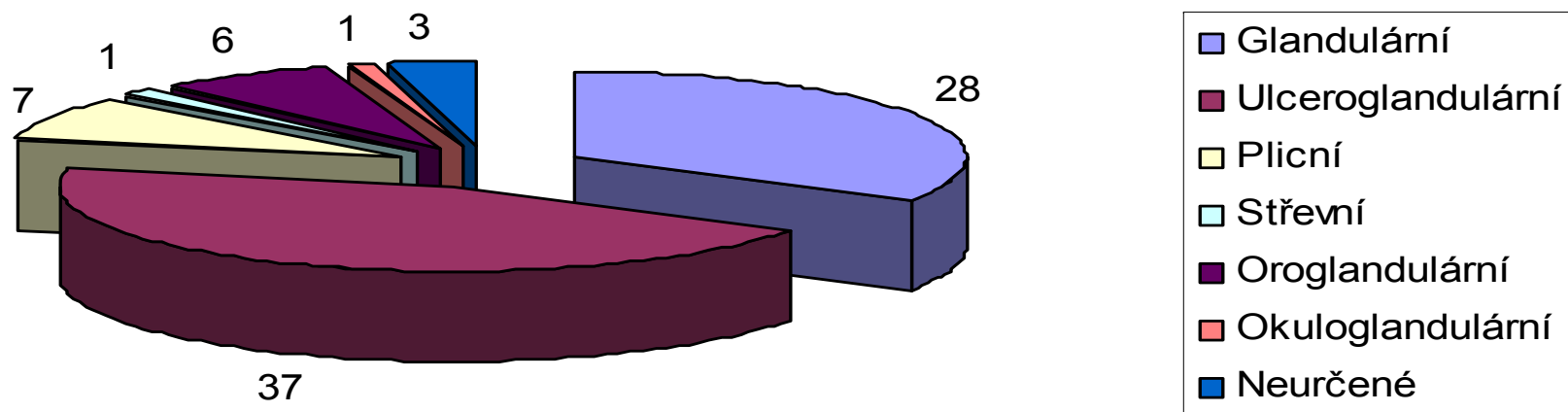
**Graf č.4: Rok 2005 - Onemocnění v jednotlivých kalendářních měsících**



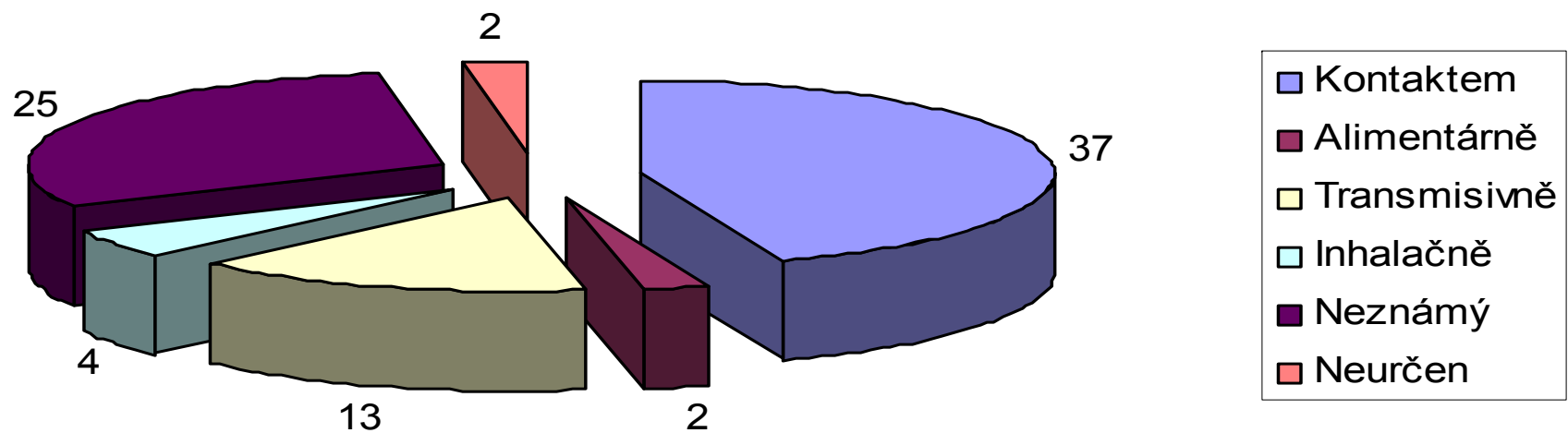
**Graf č.5: Tularémie v ČR v roce 2005, zdroje nákazy**  
**(absolutní počty)**



**Graf č.6: Tularémie v ČR v roce 2005, formy onemocnění**  
**(absolutní) počty**



**Graf č.7: Tularémie v ČR v roce 2005, způsoby přenosu**  
**(absolutní počty)**



# Graf č.8: Tularémie v ČR v roce 2005, počet nakažených v jednotlivých okresech

A21\_NAK1: POCET

30 March, 2005

