

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-ВАРНА
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ
КАТЕДРА ХИГИЕНА И ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

д-р Светла Михова Станева

Екологична епидемиология на листерийната инфекция в България

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ

Епидемиология

Научен ръководител

проф. д-р Румен Константинов, д.м.

Официални рецензенти

проф. д-р Йорданка Стоилова, д.м.

проф. д-р Ирена Младенова, д.м.

Варна

2019

Дисертационният труд се състои от 202 страници, 4 приложения и е онагледен с 29 фигури и 8 таблици. Библиографският списък включва 322 литературни източника , от които 83 на кирилица и 239 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра "Хигиена и епидемиология" към Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" - Варна на 26.09.2019г. и насочен за защита пред Научно жури.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.12.2019. от 10,00 ч. в аудитория „Проф Капрелян“, РЗИ - Варна (ул. "Брегалница" №3)

Материалите във връзка със защитата са на разположение в Научен отдел на Медицински университет - Варна, ул. "Марин Дринов" № 55, гр. Варна

СЪДЪРЖАНИЕ:

| | |
|---|--------------|
| ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ | стр 3 |
| ВЪВЕДЕНИЕ | стр 5 |
| ЦЕЛ И ЗАДАЧИ | стр 7 |
| Цел | стр 7 |
| Задачи | стр 7 |
| МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ | стр 8 |
| Материали | <u>стр 8</u> |
| Методи | стр 8 |
| РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНИЯ | стр 11 |
| ОСНОВНИ ИЗВОДИ: | стр 75 |
| ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД е дефиниран. | стр 77 |
| НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД..... | стр 79 |

Грешка! Показалецът не

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ:

АМЦСМП – амбулатория медицински център за специализирана медицинска помощ

БАБХ - българска агенция по безопасност на храните

ВетИС – интегрирана информационна система на БАБХ

ВХВ – вирусен хепатит тип В

ВХС – вирусен хепатит тип С

ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина

ЕО – европейска организация

ЕС – европейски съюз

ЕОБХ – европейска организация по безопасност на храните

КЕНИ – комисия по етика на научните изследвания

МЗ – министерство на здравеопазването

МЗХГ – министерство на земеделието, храните и горите

НВМИ – национален ветеринарно медицински институт

НДНИВМИ – национален диагностично-изследователски ветеринарно медицински институт

НЦЗПБ – национален център по заразни и паразитни болести

НЦОЗА – национален център за обществено здраве и анализи

НЦРРЗ – национален център по радиобиология и радиационна защита

ОБМ – общ брой микроорганизми

ОДБХ – областна дирекция по безопасност на храните

ОКГДП – остър катар на горните дихателни пътища

РЗИ – регионална здравна инспекция

РИОКОЗ – регионална инспекция по опазване и контрол на общественото здраве

САЩ – съединени американски щати

СБАГАЛ – специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология

СЗО – световна здравна организация

СТО – световна търговска организация

ХИВ – вирус на човешкия имунен дефицит

ЦНС – централна нервна система

ЦОРХВ – център за оценка на риска по хранителната верига

BfR - German Federal Institute for Risk Assessment

BMEL - Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

CDC - Center for Disease Control

CIDT - culture-independent diagnostic tests

CSF - Cerebrospinal fluid

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

EFSA - European Food Safety Authority

FAO - Food and Agriculture Organization

FDA - Food and Drug Administration

FDOSS - Foodborne Disease Outbreak Surveillance System

Foodnet - Foodborne Diseases Active Surveillance Network

FSIS - Food Safety and Inspection Service

GHP - Good Hygiene Practices

GMP - Good Manufacturing Practices

INFOSAN - International Food Safety Authorities Network

HACCP - Hazard Analysis and Critical Control Point

LLS – listeriolizin

NORS - National Outbreak Reporting System

OIE - World Organisation for Animal Health

PCR - Polymerase Chain Reaction

RASFF - Rapid Alert System for Food and Feed

RTE – ready to eat foods

USDA-FSIS - Department of Agriculture's (USDA) Food Safety and Inspection Service (FSIS)

WHO - World Health Organization

WGS - World Geodetic System

Въведение:

Екологията е наука за взаимоотношенията между организмите и тяхната среда. Думата екология е въведена от германския зоолог Ернст Хекел, който използва термина екология за „отношението на животното както към неговата органична, така и към неорганичната среда“. Названието идва от гръцки и в буквален превод означава „дом“ или „място за живеене“.

В последните десетилетия епидемиологичната наука е изправена пред необходимостта да отговори на редица предизвикателства, свързани с изменящите се характеристики на заразните болести. Екологичната епидемиология изследва особеностите на взаимодействието на микро и макроорганизмите в сложни паразитарни цикли, протичащи в условията на променящата се екологична и социална среда. Натрупаните знания дават информация за хранителните нива и енергийни потоци, обединени в трофично-динамична концепция за екологията, ползваща съвременни изследователски методи. Пространственият аспект на изява на епидемиологичните явления в динамични паразитарни цикли (системи), върху определени географски зони, изисква изграждане и приложение на пространствени епидемиологични модели отразяващи динамиката на паразитарните цикли (системи).

Листерията се определя като зооноза с нарастващо медицинско, социално и икономическо значение, заради тежкото си протичане, високата смъртност и специфичната диагностика – серологична и културелна. Боледуват най-често бременни жени и техните новородени, възрастни над 65 години и хора с незадоволителен имунитет. Инкубационният период варира от 24 часа до 70 дни. Най-често се доказва храна като фактор на заразяване. Заболяванията при хората са по-често спорадични, а епидемичните взривове се свързват с консумация на определен хранителен продукт. Социално-икономическото значение се изразява в мащабните мерки за контрол на производствения цикъл „от фермата до вилницата“ и големите разходи и санкции при

доказани заразени хранителни продукти. С промените в климата, икономическото развитие, социално-битовите условия на живот, отчитаме и промени в основните характеристики на механизма на предаване на листериозата. Епизоотичният процес на листериозата има все по-малко значение за циркулацията на причинителя в околната среда и заразяването на човека. В този процес нараства значението на различни елементи на природната среда, на производството и търговията с хранителни продукти. Напредъкът на медицината увеличи значително продължителността на живота на хората в европейските страни, като нараства делът на индивидите с имунен дефицит. Това са предпоставки за разгръщане на епидемични влечения от листериоза в човешката популация.

Съвременен комплекс от епидемиологични, клинични и етиологични изследователски методи, позволява да се определи еколого - епидемиологичната циркулация на причинителя на листериозата в паразитарния цикъл и да се разработят ефективни профилактични и протиепидемични мерки за надзора на заболяването. Важно е да се утвърди ефективен мониторинг на заболяването по хранителната верига и да се повиши информираността на уязвимите групи.

Липсата на епидемиологични изследвания в България върху листериозата, налагат комплексното изучаване и оценка на еколого – епидемиологичната система на паразитарния цикъл, с цел предлагане на система от дейности за усъвършенстване на епидемиологичния надзор и контрол. Основните епидемиологични характеристики на листериозата в Европейския съюз и у нас са динамични и бележат съществени изменения в последните години. Те са свързани до голяма степен с адаптацията на причинителя на заболяването и „заселването“ му в различни обекти на околната среда. Нараства значението на сапрофитния цикъл в циркулацията на *L. monocytogenes*. Изследването на екологичните характеристики на причинителя е свързано с оценка на различните фактори на предаване на заразата – природни елементи, храни, производствени съоръжения в обектите за преработка и търговия с храни. В този аспект определяме като съществено изследването на екосистемата микро-макро организъм, предразполагащите фактори от страна на човешкия организъм за клинична изява на листерийната инфекция.

Проучването на системите за епидемиологичен надзор в ЕС и света, позволява усъвършенстването на епидемиологичното наблюдение върху листериозата в

нашата страна. Изграждането на „Пространствен модел на епидемиологичната циркулация на *L monocytogenes*“ с обхващане на всички елементи от околната среда осигуряващи запазването и разпространението на този патоген, както и рисковите групи от населението за развитие на листериоза ще позволи подробно разработване на практическа система за диагностика и мониторинг на инфекцията. Тази идея може да бъде развита с усилията на експерти от ветеринарна и хуманна медицина, технолози и биолози и да подпомогне съвместните усилия на ангажираните институции за мониторинг на листериозата. Разработването на „Карта за епидемиологично проучване на болен от листериоза“ с подробна информация за хранителните фактори на евентуалното заразяване може да се използва при проучване на епидемичен взрив от инфекции, свързани с храна. Въвеждането ѝ в работата на отделите „Противоепидемичен контрол“ ще подпомогне значително здравните инспектори в епидемиологичното проучване на листерийната инфекция. По този начин ще отговорим на съвременните изисквания на Европейската система за контрол на болестите и ще осигурим адекватно епидемиологично контролиране на листериозата в условията на модерното обществено здравеопазване.

Цел, задачи, материал и методи

1. Цел:

Проучване на екологичната епидемиология на листерийната инфекция в България и предлагане на модел за надзор и контрол на заболяването

2. Задачи:

1. Да се извърши еколого-епидемиологична диагностика на листериозата в РБългария
2. Да се открият епидемиологичните особености на листериозата в РБългария
3. Да се извърши оценка значението на различни фактори на околната среда за заразяване с *Listeria monocytogenes*
4. Да се направи еколого епидемиологичен анализ на особеностите на епизоотичния процес при листериозата

5. Да се създаде еколого-епидемиологичен пространствен модел на листерийната инфекция
6. Да се формира епидемиологичен алгоритъм за надзор и контрол на листериозата в РБългария (превантивно и противоепидемично действие)

3. Материали и методи:

3.1. Предмет на проучването са екологичните предпоставки за циркулацията на *L monocytogenes* в околната среда и епидемичното ѝ разпространение сред хората.

3.2. Обект на проучването са заболялите от листериоза в Р България през периода 2009-2018 година, жени в детеродна възраст, регистрационни бази данни за храни, контаминирани с *L monocytogenes*.

3.3. Обем на проучването

В проучването са включени всички заболяли от листериоза в България през периода 2009-2018 година - 71 лица, регистрирана в националната система за отчет на заразните болести по критериите на Наредба 21, за които са получени данни от регионалните здравни инспекции от епидемиологичните проучвания чрез достъп до обществена информация.

Проведено е анкетно проучване сред 162 жени в детеродна възраст (20-40 години), посещаващи лечебни заведения във връзка с бременност или репродуктивни проблеми – СБАГАЛ „Проф Д. Стаматов“ и АМЦСМП „Проф Д. Стаматов“. Проучването е одобрено от КЕНИ и се провежда след писмено изразено съгласие за запознаване с целите му и запазване конфиденциалност на личните данни на участника. В раздел „Приложения“ са включени формулярите за това.

Проверени са всички записи на европейската система за бързо съобщаване на рискови храни RASFF в периода 2002-2018 година, изследвани са достъпните данни на тези с контаминация с *L monocytogenes*. Общият им брой за този период е 1310 рискови за заразяване с листериоза храни от различни държави в Европейския съюз.

3.4. Източници за набиране на информация.

Първите данни за заболялите от листериоза са получени от официалните сайтове на Националния център по заразни и паразитни болести, Министерство на

здраеопазването и Национален център за обществено здраве и анализи- оперативна и отчетна (месечна и годишна) информация. Използвани са „Карти за епидемиологично проучване“ във вида, ползван от съответната РЗИ, предоставени от отделите Противоепидемичен контрол на РЗИ с регистрирани случаи. Водена е кореспонденция с Проф Ива Христова, ръководител на референтната лаборатория за листерии в НЦЗПБ относно серотипираните щамове *L monocytogenes*.

Обработени са 162 анкетни карти на жени на възраст 20-40 години в одобрения вариант на анкета за хранителните им навици.

Източник на данни за храните, замърсени с *L monocytogenes* е електронния портал на Европейската система за бързо съобщаване <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=notificationsList&StartRow=1>.

3.5.Материали:

- Оперативни и отчетни данни на МЗ, НЦЗПБ, НЦОЗА.
- Годишни отчети и анализи на НЦОЗА и НЦЗПБ.
- „Карти за епидемиологично проучване“.
- Анкетни карти за хранителните навици на жени на възраст 20-40 години.
- Електронни записи в оперативната база данни на RASFF.
- Регламенти за мониторинг на храните като фактор на предаване на инфекция
- Наредба 21 за задължителното съобщаване, регистриране и отчет на заразните болести
- Методични указания за диагностика на листериозата на Българската асоциация на микробиолозите и за изследване на храни на Еникова.
- Ръководства за надзор на листериозата на ECDC, CDC, EFSA.
- Информационни материали на международни и национални институции за риска от листериоза.

3.6 Методи:

- **Епидемиологичен метод** –наблюдение, историческо и географско описание, съпоставяне, статистически анализ, диагностични методики, с които се извършва характеристика на епидемичния процес и се обосновават противоепидемичните и профилактични мерки за борба с инфекциозните заболявания. Ретроспективен и проспективен анализ.
- **Епидемиологично-диагностичен метод** включващ система от методи за разпознаване конкретните изяви на епидемичния процес, причините и условията за неговото развитие и за оценка на епидемиологичната ситуация
- **Теоретичен метод** - насочен към операционализиране на използваните понятия чрез сравнение, обобщение и интерпретация на литературните източници.
- **Исторически метод**. Извършен е преглед на подбрани български и чуждестранни литературни източници (книги, учебници, статии, публикации) проследяващи надзора над листериозата в национален и международен мащаб.
- **Документален метод** – Проучени са национални и европейски нормативни документи, отнасящи се към темата, научна литература по изследвания въпрос, книги, учебници,публикации, доклади, становища за периода 1962-2018г. Използвайки най-новите данни, получени чрез търсене в дигиталната литература и публикувани резюмета, доклади от конференции и публикации .

В изследването на документите и различните литературни източници са използвани ключови думи като инфекция, листериоза, бременност, новородено, майчино-фетална инфекция, трансплацентарно заразяване, серологична диагностика, *L. monocytogenes*, културелна диагностика, лечение, храна-инфекция, RTE, биофилм. Бяха въведени различни комбинации от тези думи. Заглавията, в които се изразяват коментари, новини, мнения или писма, бяха отхвърлени. По-голямата част от изходния материал е от научни списания в електронни бази данни, въпреки че са използвани и книги и други веб източници. Обстойният преглед на литературата беше направен чрез търсене в базата данни, MEDLINE and PubMed, Science Direct, СЗО, държавни и експертни институции, осъществяващи контрол над разпространението на листериоза. Източниците на информация бяха прецизирани като изключихме тези, изразяващи реклама и подвеждащи препоръки. Обработката и анализът на тези данни позволяват

да се изгради логическата схема на изследването, да се дефинира обекта и предмета на изследването и да се извърши епидемиологичен анализ на получените резултати.

- **Социологически метод** – Проведоха се проучвания с индивидуални анонимни анкети за събиране, обобщаване и анализиране на информацията относно храненето на жени в детородна възраст за определяне на риска от заразяване с листериоза чрез храната.
- **Статистически методи** Данните от епидемиологичните и анкетни проучвания, както и от системата за бързо съобщаване бяха обработени и представени чрез графичен и табличен метод за изобразяване на получените резултати

3.6.Инструментарий на изследването.

В системата на РЗИ не е въведена унифицирана „Карта за епидемиологично проучване на заразните болести, като се ползват няколко форми. За целите на изследването използвахме данните от съответния формуляр, въведен в отдел „Противоепидемичен контрол“ на РЗИ с регистрирани случаи на листериоза.

Анкетната карта за хранителните навици на жени на възраст 20-40 години съдържа 13 въпроса за консумацията на рискови храни: млечни продукти от непастеризирано мляко, месни филета и колбаси, рибни салати и филета, замразени плодове и зеленчуци, готови храни, консумирани без термична обработка. Един от въпросите касае риска от директно заразяване при обслужване на животни.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЯ

I Основни принципи на еколого-епидемиологичната диагностика на листериозата в Р България

1.Определение и форми на еколого-епидемиологична диагностика на листериозата в България

Екологията изучава живите организми и техните взаимоотношения със средата. Епидемиологичната екология определя паразитарната система като епидемиологична

екологична система, състояща се от паразитните видове микроорганизми и околната среда, при наличието на сложни взаимоотношения. Особен вид паразитарна екосистема е сапронозната, при която наред със живите организми, определено значение имат и условията на външната среда. В тази класификационна група попада и листериозата. В съвременните условия не е достатъчно да се поставим диагноза на болния от листериоза и да го лекуваме. Важно е да се изследват всички предпоставки и фактори осигуряващи еколого – епидемиологичния цикъл на листерийната инфекция с цел съставяне и прилагане на ефективни протиепидемични мерки.

Епидемиологичната диагноза е „логическа формула, съдържаща оценка на епидемиологичната ситуация и нейните детерминанти (причини) на конкретна територия сред определена група от населението в изучаемия отрязък от времето с цел рационализация на профилактичните и протиепидемични мероприятия и разработване на епидемиологична прогноза.“ Отразява причините, условията и механизмите на възникване на епидемиологичната ситуация, специфични черти, вътрешни връзки и закономерности. Епидемиологичната диагноза представлява „оценка на епидемиологичната ситуация и нейните причини на дадена територия“. Тя е резултат на многопланова дейност на лекаря, характерен елемент на която се явява аналитичната и синтетична мисъл. Понятието еколого-епидемиологична диагноза се налага в последните години. То съдържа в себе си всички елементи на диагностиката на заболяването, на екологичните особености на инфекциозния агент и възможностите за изолирането му от различни клинични материали и фактори на средата, определяне на вероятните пътища и фактори на заразяване. Според Б. Л. Черкаскай „епидемиологичната диагноза“ на заболяването, предполага изследване на всички елементи на епидемичния процес с конкретните му проявления в страната в последните години и разработване на прогноза, профилактични и протиепидемични мерки.

Циркулацията на листериите в природата създава реална предпоставка за епидемичното разпространение на инфекции, причинявани от патогенните представители на този род микроорганизми. *Listeria monocytogenes* е един от най-адаптивните микробни агенти и е способен да се запазва и размножава в различни природни елементи (вода, почва) и производствени и други съоръжения, суровини и готови храни, формирайки сложен еколого – паразитарен цикъл.

Съгласно формулирания от Р. Константинов терминологичен комплекс - пространствено епидемиологично проучване като интегралното епидемиологично изследване на епидемичните процеси в динамични паразитарни цикли (системи),

протичащи върху определени географски зони, с цел формиране на епидемиологично познание за факторите и условията осигуряващи динамиката на паразитарните цикли (системи). Пространственото епидемиологично проучване на болни от листериоза има за цел да изясни всички аспекти на паразитарния цикъл и произтичащите епидемични проявления. В редица случаи се касае за множество епидемични огнища с общи фактори на предаване на заразата. За разкриването и описването им са необходими: доказване на етиологичния причинител, изследване на неговите характеристики (антибиотикочувствителност, серотип, геномни параметри) в клинични и други материали (суровини и храни, обекти на производствената среда и хладилни съоръжения), подробна информация за вероятните фактори на разпространение на инфекцията и ролята им за отделните епидемични огнища. За тази цел се използват различни диагностични методи, провеждат се анкетни проучвания, попълват се множество стандартни форми на документи, които се обработват и анализират. Създадени са множество информационни сайтове и специализирани платформи за обмен на такава информация. Обобщаването в един общ аналитичен доклад на цялата информация от използваните източници на първични данни и лабораторни резултати се използват за епидемиологичната диагноза на отделните случаи и оценка и мониторинг на общите епидемиологични аспекти.

2. Изследване и формулиране на основните принципи определящи еколого-епидемиологичната диагностика на листериозата в РБългария

В Р България листериозата при хората, подлежи на задължителна регистрация за съобщаване, регистриране и отчитане на заразните болести. Това е само базата за формулиране на основните принципи на еколого - епидемиологичната диагностика на листериозата.

Диагностиката на листериозата при инвазивните форми и листериоза на новороденото се основава на *клинични, епидемиологични и лабораторни критерии*, въведени с Наредба 21 за регистрацията на заразните болести. Неинвазивната форма не подлежи на задължителна регистрация у нас, както и в други европейски страни. При събирането на епидемиологична информация важен момент е изясняването на предразполагащи състояния на заболелия от листериоза. Това не е описано в критериите за епидемиологична диагноза, което може да бъде компенсирано с *насочващи въпроси* в специалната „Карта за епидемиологично проучване при листериоза“.

Привеждаме групите критерии, съгласно Наредба 21 основа за диагностика на случаи на листерийна инфекция:

Клиничните критерии обхващат:

- Всяко лице с поне един от следните пет симптома: повишена температура; менингит, менингоенцефалит или енцефалит; грипоподобни симптоми; септицемия; локализирани инфекции, като артрит, ендокардит, ендофталмит, както и абсцеси.
- Листериоза по време на бременността: свързани с бременността последици от инфекцията с *Listeria*, изразяващи се във: спонтанен аборт, мъртво раждане или преждевременно раждане по време на бременността; листериоза при новородени, изразяваща се в едно от следните: мъртво раждане (смърт на плода след 20-ата гестационна седмица); преждевременно раждане (преди 37-ата гестационна седмица);
- Поне един от следните пет симптома през първия месец от живота (неонатална листериоза): менингит или менингоенцефалит; септицемия; диспнея; септична грануломатоза при кърмачета; лезии по кожата, мукозните мембрани или конюнктивите

Епидемиологични критерии:

Поне една от следните четири епидемични връзки:

1. излагане на въздействието на общ източник;

Тук се има предвид възможността болните да се заразят от природен или друг фактор на жизнената си среда, който може да бъде естествено обитание на *L. monocytogenes*. Изисква се задълбочено епидемиологично проучване и се препоръчва изследване на потенциалните обекти.

2. предаване от човек на човек (вертикално предаване);

Вертикалното предаване на инфекция се предполага при заболяване на новороденото от листериоза. Важно е водещите раждането, особено ако е преждевременно да разпознаят още в родилна зала клиничните прояви и да вземат за микробиологично изследване околоплодни води и ципи, секрети от новороденото. Пропускането на този момент оставя без лабораторно потвърждение тезата за вродена инфекция.

3. консумиране на заразена храна;

В епидемиологичното проучване е необходимо да се изяснят хранителните навици на болния, подробности за консумираните храни (доставка, съхранение,

термична обработка след съхранение в хладилник) за дълъг период от време – 40-70 дни. Това е трудно, но познаването на рисковите храни, проследяването на регистрационни данни от специализираните бази данни, насочват проучването.

4. предаване от животно на човек.

Това се изяснява в епидемиологичното проучване не само за професията, но и занимания в свободното време.

Допълнителна информация:

Инкубационен период 3 - 70 дни, най-често 21 дни.

Лабораторни критерии:

Поне един от следните два критерия:

1. изолиране на *Listeria monocytogenes* или откриване на нуклеинова киселина на *Listeria monocytogenes* от място, което нормално е стерилно;

2. при случай, свързан с бременност: изолиране на *Listeria monocytogenes* или откриване на нуклеинова киселина на *Listeria monocytogenes* от място, което нормално е нестерилно (напр. тъкан от плацентата, амниотична течност, мекониум, вагинална натривка), или от плод, от мъртвородено дете, от новородено или от майката.

За покриване на лабораторните критерии за диагностика е много важно своевременното и правилно вземане на материали за културелно изследване. Това в нашата страна е основният начин за потвърждаване на диагнозата листериоза. Използват се първично стерилни материали или фецес, носногърлени скрети и други. Транспортират се в замразено състояние или в селективна среда. Предварително следва да се извърши набогатяване на средата за листерии. Препоръчителни са т нар епидемиологични маркери, от които в България са извършва изследване за антибиотикочувствителност и серотипизиране до група. Най-значима епидемиологична стойност има изолирането на *L. monocytogenes* от ликвор, хемокултура, секрети на новородено и околоплодни придатъци.

В Наредба 21 не се коментират резултати от изследване на храни или обекти, свързани с производство и съхранение на такива нито като лабораторни, нито като епидемиологични критерии. Според нас и това може да се изисква в Картата за епидемиологично проучване на листериоза.

Класификация на случаите се определя в три групи съгласно изложените критерии за диагностика на заболяването при хората:

A. Възможен: не е приложимо;

Б. Вероятен: Всяко лице, което отговаря на клиничните критерии и при което съществува епидемична връзка;

В. Потвърден:

- Всяко лице, което отговаря на лабораторните критерии за място, което нормално е стерилно;
- Случай, свързан с бременност (майката или новороденото в първия месец от живота) - когато лицето отговаря на лабораторните критерии, само майката се докладва като случай на заболяване.

Основна форма на документ за епидемиологично проучване в България са различните варианти на „Карта за епидемиологично проучване“. Правени са опити за унифицирането на тази форма без успех. В раздел „Приложения“ предоставяме използвани варианти в отделите „Противоепидемичен контрол“ на дирекции „Надзор на заразните болести“ в РЗИ. За епидемиологично проучване на листериоза общоприетите форми са трудно приложими. Такъв извод правим заради големите различия в данните в анализирания в настоящото проучване карти. Това може да се коригира с въвеждането на единна „*Карта за епидемиологично проучване на огнище на листериоза*“, подобно на случая с легионелоза.

Картите за епидемиологичните проучвания от РЗИ се предоставят за обработка в НЦЗПБ и представляват основа за изследване епидемиологичните аспекти в разпространението на заразните болести. В анализите на заразните болести, изготвяни в центъра, листерийната инфекция се определя като заболяване с множествен механизъм на предаване и не се интерпретират епидемиологичните аспекти на заболяването. Не са коментирани сезонност и цикличност в епидемичния процес. Липсва анализ на разпределението на регистрираните случаи по възраст, местоживееене, на професионален и други рискови признаци. Налице са специфични тенденции в базата данни за разпространението на листериозата. Доброто има познаване може да служи като основа за по-ефективен надзор над заболяването в нашата страна.

Според нас ръководните принципи, на които се основава еколого-епидемиологичната диагностика при листериозата следва да представя чрез следните основни направления:

- Клинични, епидемиологични, лабораторни аспекти на диагностиката при болните.
- Оценка и мониторинг на околната среда, храните и производствената среда на преработващите хранителни суровини предприятия,

- Насочен скрининг за рисковите за заболяване от листериоза групи от населението.

Въз основа на тези принципни насоки считаме за необходимо да бъде предложен нов работен документ – „Карта за епидемиологично проучване на листериоза“, в който да бъдат отразени специфичните еколого-епидемиологични особености на инфекцията.

II. Пространствено епидемиологично проучване на епидемиологичните особености на листериозата в РБългария

1. Проучване и сравнителен епидемиологичен анализ на епидемичния процес при листериозата в Р България (по регистрационни данни)

Регистрацията на листериозата в РБългария се извършва с попълване на „Бързо известие“ изпращано в РЗИ; месечно и годишно отчитане – в НЦОЗА. Анализите на епидемиологичните показатели при листериозата се изготвят от експертите на НЦЗПБ.

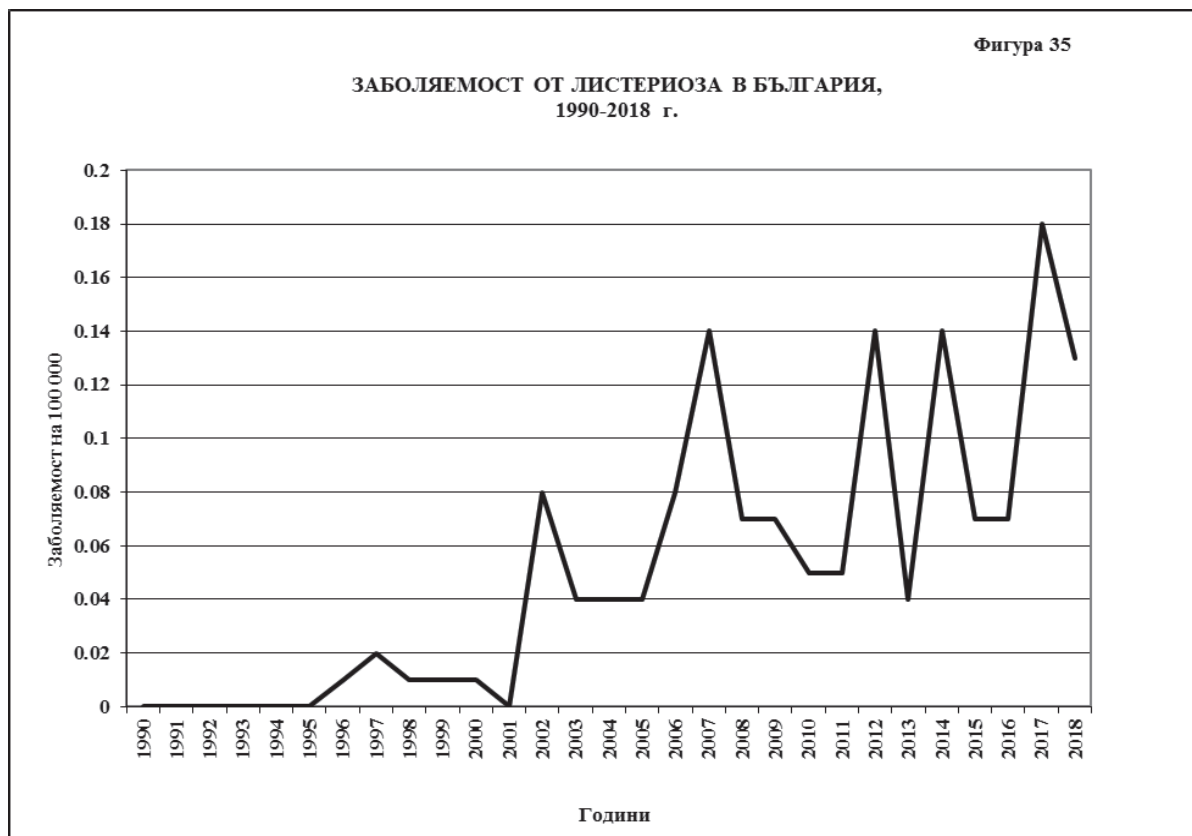
В достъпните регистрационни данни на НЦЗПБ и НЦОЗА за периода 2009-2018 година се установяват 69 случая на листериоза. (табл 2) Заболяемостта варира от 0,04 ‰ през 2013 година до 0,18 ‰ през 2017 година като заболяването представлява относително малък дял от общата регистрирана заразна заболяемост - до 0,02% през 2017 година. (табл 2)

Таблица 2 Основни епидемиологични показатели на листерийната инфекция в РБългария за периода 2009-2018 г според НЦЗПБ

| Година | Год бро й вс | забол яемост | бр починали | смъ ртност | летал итет % |
|---------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1998 | 1 | | | | |
| 1999 | 0 | | | | |
| 2000 | 0 | | | | |
| 2001 | 0 | | | | |
| 2002 | 5 | 0,07 | 2 | 0,02 | 40 |
| 2003 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2004 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2005 | 3 | 0,04 | 1 | 0,01 | 33 |
| 2006 | 6 | 0,08 | 0 | 0 | 0 |
| 2007 | 11 | 0,14 | 3 | 0,04 | 27 |
| 2008 | 5 | 0,07 | 0 | 0 | 0 |
| 2009 | 5 | 0,07 | 0 | 0 | 0 |
| 2010 | 4 | 0,06 | 1 | 0,01 | 25 |
| 2011 | 4 | 0,06 | 1 | 0,01 | 25 |
| 2012 | 10 | 0,14 | 5 | 0,07 | 50 |
| 2013 | 3 | 0,04 | 1 | 0,01 | 33,33 |

| | | | | | |
|------|----|------|---|------|-------|
| 2014 | 10 | 0,14 | 6 | 0,08 | 60 |
| 2015 | 5 | 0,07 | 2 | 0,03 | 40 |
| 2016 | 5 | 0,07 | 2 | 0,03 | 40 |
| 2017 | 13 | 0,18 | 4 | 0,06 | 30,77 |
| 2018 | 9 | 0,13 | 1 | 0,01 | 11,11 |

На следващата графика (фиг.2) е видна динамиката на епидемичния процес при листериоза в РБългария за периода 1999-2018 година. Графичното представяне на тези данни ни насочва към известна цикличност в епидемичното разпространение на листерийната инфекция. За периода 2002-2012 година са регистрирани три пика с периодичност 4-5 години. През следващите 6 години има два пика с по-кратък интервал между тях. Заболяемостта показва трайна тенденция към увеличаване броя на заболяемите в РБългария (фиг 2.) и корелира с тенденцията на епидемичния процес в света и Европа.



Фиг 2 Заболяемост от листериоза в България в периода 1990-2018 г по официални данни на НЦЗПБ

В нашата страна не са регистрирани епидемични взривове, причинени от листерия и остри ентероколита с доказан причинител *Listeria monocytogenes*. Данните за човешката листериоза, предвид клиничните форми, трябва да се интерпретират на фона на сравнително големия брой остри ентероколита и невроинфекции с недоказан

причинител, като се има предвид епидемиологичната зависимост от инфектиране с *L monocytogenes* по хранителен път.

Острите ентероколити с недоказан причинител заемат 28,50% от всички регистрирани през 2018 година заразни болести в РБългария. Тази група инфекции представлява основна част от инфекциите на стомашно-чревния тракт и остава без етиологична разшифровка. Спецификата на микробиологично изследване на фецес за листериоза, може да обясни липсата на доказан *L monocytogenes* като етиологичен агент за остра чревна инфекция. Според възприетите критерии положителен резултат от изследването не е основание за регистриране на случай на листериоза. Доказаните носителства на листерия във фекална проба се приемат за транзиторно носителство без епидемиологично значение.

През 2018 година са регистрирани 5 епидемични взрива с диагноза остър ентероколит и други 5 – в резултат на хранителна интоксикация. Общият брой на епидемичните взривове с недоказан причинител е 8, като бактериален агент е доказан за 2. Боят на заболялите е 153. От епидемиологичните проучвания се приема като вероятен *контактно битовия път*, с основен фактор храна, закупена в готов за консумация вид или съхранявана неправилно в дома.

Тези данни според нас могат да бъдат интерпретирани и във връзка с възможна етиологична роля на *L monocytogenes* за хранителните епидемични взривове у нас. За изясняване на такава хипотеза е необходимо да се изпълнят няколко проучвателни комплекса:

- да се допълни анкетата за епидемичен взрив с въпроси за храни, като вероятен за листериоза фактор;
- да се провежда насочено микробиологично изследване на фецес на болните в епидемичен взрив и за *L monocytogenes*,
- да се вземат проби от суспектни храни и обекти на производствената среда за листерии, респективно, *L monocytogenes*.

Доказването на *Listeria monocytogenes* във фекална проба се смята за транзиторно носителство без епидемиологично значение. Не е изяснена докрай ролята на здравите носители на патогенни листерии за епидемичното разпространение на листерийната инфекция у нас. Данните за здраво носителство на листерии са оскъдни. Намерихме данни за детска възраст, където от 290 изследвани деца при 56 е намерена *Listeria monocytogenes* без клинична изява(Ничева , 1984 г),

През 2018 година са регистрирани общо 97 случая на бактериален менингит, от които 64 – с недоказан причинител, с лабораторно потвърждение 13 и отчетени като вероятни, без етиологично доказване - 51. Тези данни показват трудностите по микробиологичната диагностика на бактериалните менингити, което е свързано и с невъзможността за етиологично лечение. В групата на бактериалните менингити се отчитат понякога и такива с доказан причинител *Listeria monocytogenes*. Повече от една трета от заболялите от бактериален менингит с недоказан причинител – 23 случая (36%) са на възраст над 65 години. Това е една от най-засегнатите възрастови групи от листериоза в нашето проучване. Леталитетът при заболялите от някои бактериални менингити е по-нисък от този на листерийната инфекция. Това подкрепя тезата за изключителните инвазивни фактори на *L. monocytogenes* в сравнение с други микроорганизми, атакуващи ЦНС. За листерийна инфекция следва да се мисли при фебрилни състояния, възпалителни промени в ЦНС, анамнеза за хаbitуални аборти и мъртва раждания.

Напредъкът на медицинската наука и наличието на съвременни методи за лабораторна диагностика, повишават възможностите за ранно откриване на заболяването и успешното му лечение. Това може да се коментира като обнадеждаващ резултат и по-добър клиничен подход към заболяването. Приемаме, че част от медицинските специалисти познават симптомите на заболяването и ползват лабораторните методи за диагностиката му.

По-задълбочената клинична и етиологична диагностика на тези заболявания може да повиши ефективността на лечението на болните. В същото време по-добрата разкриваемост на листериозата ще позволи и задълбочена преценка за особеностите на епидемичния процес.

Заболеемостта от листерийна инфекция в нашата страна е много ниска на фона на другите заразни болести, като в последните години се доближава до средните за Европа стойности. За сравнение ежегодно се регистрират приблизително 4 болни от листериоза на 1 милион души в Канада, 0.3 (Гърция) и 7.5 (Швеция) случая на година. След години на низходяща честота, последните тенденции в Европа, по-специално за Франция и Скандинавия, показват нарастваща честота. Промените касаят основно заболяванията от менингит във възрастта над 60 години, като заболеемостта при новородените се запазва в близки граници. Тежко протичащите форми на листерийна инфекция се увеличават, защото са свързани с хоспитализация и подробни диагностични изследвания. Остава неясно колко са другите форми на листериоза, които

протичт протрахирано, с фебрилитет и обща интоксикация, засягат тонзилите и паренхимните органи. При тях диагностиката е много трудна и е почти непримено културелното доказване на *L monocytogenes*. За такава диагноза следва да се мисли при пациенти с данни за имуносупресия, заради доказаното значение на този предразполагащ за заболяването фактор.

Листерията е сред инфекциозните заболявания, често завършващи със смърт. На фона на по-добрата разкриваемост на листериозата остава въпроса с трайно високи смъртност и леталитет в последните години. (табл.2) Високата смъртност от 20% до 30% определя *L monocytogenes* като водеща причина за смъртност от хранителни инфекции при хората (Nyarko and Donnelly, 2015. В нашата страна за 2 от разглежданите години не се съобщават смъртни случаи (фиг.№3) Най-много починали има през 2014 г – 6 души, когато е регистрирана и най-висока смъртност - 0,08(%000).

Установено е, че голям процент от заболелите от листериоза загиват. На фиг 3 са представени данните за броя на болните и починалите за периода 2009-2017 г., според събраните от нас данни за България. В четири от разглежданите години леталитетът е 40 и повече на сто от регистрираните случаи. Нашите данни за 2015 година се разминават с отчетените брой случаи и починали в НЦЗПБ, защото сме добавили двама заболели от менингит и отчетени като такива с причинител *Listeria monocytogenes*, а не като листериоза. В проведеното от нас проучване при 71 лица, с екзитус са завършили 28, което представлява почти 40% от всички. По официални данни този дял е от 20 до 40%.



фиг 3 Брой заболели и починали от листериоза в България 2009-2018 според активно проучените случаи

Листериозата е сред заразните болести с най-висок леталитет - до 60% през 2014 година, когато този показател за всички заразни болести, регистрирани в България е 0,15%. През 2017 година леталитетът за листерийната инфекция е 30,77% и е по-висок от отчетените за бактериалните менингити (без стрептококовите). Подобни данни съобщават и официалните източници за САЩ и Европа.

В достъпните епидемиологични анализи намерихме неубедителни данни за сезонност и цикличност в епидемичния процес. Някои автори установяват есенно-зимна сезонност , но други приемат, че такава липсва. От 2013 година случаите на заразните заболявания за България в базата данни на НЦЗПБ се регистрират по седмици. Информацията е достъпна на сайта на центъра и не е интерпретирана в годишните анализи за епидемиологичните аспекти, изготвяни от неговите експерти. В този вид намерихме информация за 50 заболявания от листериоза в годините 2013-2018. През периода май-юли са регистрирани 18 случая, което съставлява 36% от всички. Най-много – по 3 заболели се регистрират в края на май и юни: 22, 24 и 26 седмици, както и началото на февруари (6 седмица) и октомври (42 седмица). Данните са представени в следващата фиг.3 . Установено е, че заболявания се регистрират през цялата година, разпределени по седмици по различен начин в седемте години. Броят на случаите е представен в различен цвят за всяка година. Това, което категорично се доказва с тази графика е липсата на установени епидемични взривове с класическата характеристика, причинени от листериоза. Предвид дългия инкубационен период и многообразието на клиничната изява, не е изключено наличието на една и съща храна като фактор на заразяване в различните случаи. Не е възможно да проверим тази теза поради липса на данни за хранителните навици на заболелите от листериоза.



фиг 3 Сезонна динамика на заболяванията от листериоза в България, 2009-2018 г според оперативните данни на НЦЗПБ

Анализът на данните не позволява да се определи категорична сезонност за епидемичното разпространение на листерийната инфекция. Заболяванията са разпределени в почти всички седмици на годината. Все пак преобладаващата част от случаите са отчетени в края на пролетта и лятото. В седмиците се регистрират единични, спорадични случаи, болните са на различна възраст и без епидемична връзка помежду им. Събирането на повече сведения за рисковите фактори вкл. предпочитаните храни при болелите може да подпомогне интерпретацията на тази информация. В същото време има данни за по-често изолиране на *Lmonocytogenes* от околна среда в топлите месеци - май, юли и септември

2. Активна епидемиологична диагностика и анализ на всички заболявания с доказан причинител *Listeria monocytogenes* в РБългария за периода 2009-2018г.

Активно епидемиологично изследване проведохме за предходен период – 1998-2007 година - С. Станева (2009) г (непубликувана) Съобщава се за проучени 36 случая, от които 27 или 75% живеят в градове и 6 или 25% - в село. Приема се, че липсва категорична сезонност за регистрираните случаи, но през летните месеци (юни, юли и август) са съобщени 16 или 44% от общия брой. Преобладават заболяванията, свързани с бременност и раждане – 31 случая или 86% от всички. Касае се за 16 новородени с листериоза, проявена до 9-те ден от раждането и 15 бременни жени с доказана

инфекция. Клиничните прояви при болните с листерийна инфекция са: неврологични симптоми (12 или 25% от всички), сепсис и полиорганни прояви (8 или 22%) , дихателни проблеми (5 – 4 новородени и една жена с ОКГДП, или 14%), грипоподобна симптоматика – 6 лица, анамнеза за спонтанни аборти – 6 жени и диспептични прояви - 1 случай. *Listeria monocytogenes* доказана при 20 болни, като има общо 32 лабораторни щамата. Най-много са изолатите от хемокултура – 13 или 40% от всички изолати. От периферни секрети на новородени са получени 8 положителни резултати, съответно 25% от общия им брой. Съобщават се и 14 серологични резултати с титър над 1: 320, като един от тях е 1:640. Тези данни са приети за подкрепящи епидемиологичната информация за листерийна инфекция. Съобщава се за изследване на медицински персонал, обслужвал болни от листериоза като не са получени положителни резултати. Поставя се въпроса за целесъобразността на такава противоепидемична мярка. В това проучване се интерпретират и данните за културелно доказване на *Listeria monocytogenes* от фецес на 15 деца, консумирали прясно мляко с потвърдена контаминация с този причинител в рамките на официалния ветеринарно-медицински мониторинг. Предоставени са и данни за изследваните храни по регламентите на Европейския съюз – тогава от РИОКОЗ. От хранителни проби са получени 23 положителни проби за *L. monocytogenes*– 12 зеленчукови и плодови салати, 6 готови за консумация сандвичи и печени и пържени пилешки продукти.

Извършихме ретроспективно активно епидемиологично проучване на всички заболявания с доказан причинител *Listeria monocytogenes* в България за периода 2009-2018 година. До всички РЗИ с регистрирани случаи са изпратени писма с искане за достъп до обществена информация. С изключение на РЗИ Бургас и Разград всички предоставиха исканата информация. Епидемиолозите с готовност споделиха попълнените „Карти за епидемиологично проучване”, „Бързи известия” и Еликризи за своите заболели от листериоза. Проучването е одобрено от КЕНИ и съобразено с всички изисквания за работа с лични данни. Използват се само сведения за клиничното протичане и проведените лабораторни изследвания, отразените професия, предразполагащи за заболяване фактори. Те се описват и обобщават в табличен и графичен вид. Не се цитират и интерпретират индивидуални сведения за отделните случаи.

В настоящото проучване обхванахме 71 болни от листериоза, като включихме и двама болни от менингит с причинител *Listeria monocytogenes*. Представихме данните от анкетирането, проведено от РЗИ, в табличен вид. (табл.3) Епидемиологичното

проучване се базира основно на епидемиологичната анкета с болния. В раздел „Приложения“ представяме „Карта за епидемиологично проучване“ като форма. Въпросите касаят началото на заболяването, симптомите, връзка с консумация на определена храна, професионални и други дейности. Смятаме, че в тези варианти на епидемиологична анкета се пропускат важни въпроси за определяне характера на епидемичното огнище. Оценявайки значението им за диагностиката на листериозата, ние ги включваме в предложения от нас вариант за „Карта за епидемиологично проучване“.

От събраните данни установихме, че най-много са регистрираните случаи през месеците май, юни и юли или 18- 31 седмица, както и февруари, съответно 5-9 седмица. През трите топли месеца са заболели общо 30 души или близо 42% от всички, а през февруари - 9 или 13% от регистрираните. Тази информация от Картите за епидемиологично проучване съвпада с месечните и годишни отчети на НЦОЗА и Министерство на здравеопазването. Тук е добре да направим връзка с епизоотичния процес, който според литературни данни се активира през зимните месеци. Това би могло да обясни донякъде заболяванията през зимата. Предполагаме, че тогава обикновено домашният млекодобив е ограничен, липсва предлагане извън официалните търговски обекти и няма съществено значение за заразяването с листерии. Не разполагаме с достатъчно информация за храненето на болелите през зимните месеци, за да интерпретираме по-задълбочено значението на животинските продукти за заболяване от листериоза.

Табл 3

Разпределение на случаите на листериоза в България в резултат на активно епидемиологично проучване за периода 2009-2018 г според отчетните данни на НЦЗПБ

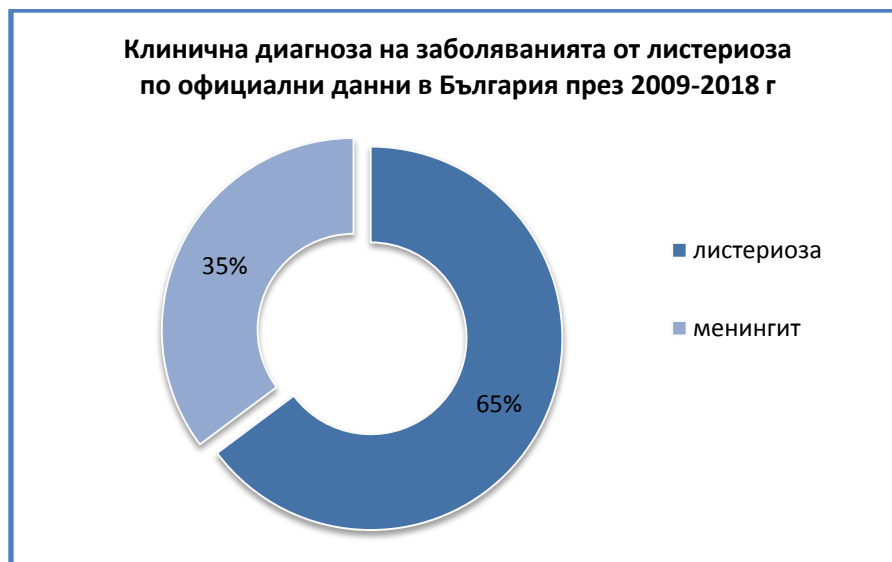
| месец | брой |
|------------------|-------------|
| януари | 5 |
| февруари | 9 |
| март | 2 |
| април | 4 |
| май | 13 |
| юни | 11 |
| юли | 6 |
| август | 4 |
| септември | 3 |
| октомври | 5 |
| ноември | 2 |

| | |
|-----------------|-----------|
| декември | 7 |
| ВСИЧКО | 71 |

Все пак въпросът за сезонността на епидемичния процес при листериозата се нуждае от допълнителни данни и обсъждане. В един унифициран модел за епидемиологично проучване е уместно да се събира повече информация за хранителните предпочитания на болните през различните месеци на годината. Нашите данни кореспондират с изнесените в The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC) Според този доклад в периода 2008–2017 г. се наблюдава сезонен модел в случаите на листериоза, докладвани в ЕС / ЕИП, с високи летни върхове, последвани от по-малко високи зимни върхове. Смятаме, че обяснението се дължи на следните обстоятелства: множествен механизъм на предаване на заразата, разнообразие на факторите на заразяване, липса на сезонен елемент на предразполагащите фактори за заболяване от листериоза.

Клиничната характеристика на проучените случаи се представя основно като листериоза – 46 случая или 65% от проучените и менингит – 25 случая, съответно 35%. – фиг 5 .

Основните прояви на септичните състояния, отчетени като листериоза са висока температура, полиорганна симптоматика (най-вече при новородените), изолати на *Listeria monocytogenes* от хемокултура. Менингити като изява на листерийна инфекция се регистрират основно при възрастни хора: с нарушено съзнание, неврологична критерии за менингеална увреда и доказване на *L. monocytogenes* от ликвор. Заболяването започва остро, с висока температура, дезориентация и затруднена комуникация, силно главоболие, загуба на съзнание. Липсва анамнеза за ухапване от кърлеж или друго насекомо. Лабораторните данни показват бактериална инфекция на мозъка и обвивките му, а от микробиологичното изследване на ликвор се изолира *L. monocytogenes*. Болните се лекуват в неврологични или инфекциозни отделения. Листерийен менингит се установява и при новородени, макар и диагнозата да остава листериоза, а не менингит. Новородените са с дихателни нарушения, гърчова готовност, лабораторни данни за майчино-фетална инфекция, балониран корем.



Фиг 5 Клинична диагноза на листерийната инфекция при проучените за периода 2009-2018 г случаи в Р България според „Картите за епидемиологично проучване“

Заболяването протича тежко. Лечението на почти всички болни от листериоза се провежда в болнични заведения – неонатологични, неврологични и инфекциозни отделения. В 37% изходът е терминален, което кореспондира с отчетения леталитет в достъпната база данни на НЦЗПБ и НЦОЗА. Оздравяване настъпва при 63% от болните. В картите за епидемиологично проучване рядко е отразено проведеното лечение и не може да се разглежда неговото значение за благоприятния изход за болелите. Изборът на подходящо лечение се съобразява с антибиотикочувствителността на изолатите, като следва да се отчита спецификата на листериозата.

Листериозата има различна клинична изява според възрастта на болните. Засягат се основно новородени деца, бременни жени и възрастни хора. (18,32) В групата на проучените от нас 71 болни, 33 или близо 46 % са свързани с бременност. Това са съответно 19 новородени, 12 бременни и две жени, изследвани по повод спонтанни аборти. В табл. 5 е представена възрастовата структура на болелите от листериоза. Най-голям е броят на болните новородени деца – 19 или близо 27%. Това се дължи от една страна на тежкото протичане на инфекцията и полиорганна симптоматика непосредствено след раждането. От друга страна, новородените са обект на изключителни медицински грижи, задълбочен клиничен преглед и множество изследвания. В епидемиологичните проучвания е отразено, че заболяването е установено веднага след раждането при всички новородени. В нашето изследване има

едно дете с диагностицирана листериоза на 11 месечна възраст, при което проучването не ни дава достатъчно информация, за да преценим пътя и факторите на заразяване. Трудно е да се приеме, че диагнозата е поставена по-късно и се касае за листериоза на новороденото заради тежкото протичане на инфекцията при майчино-фетална инфекция.

Заразяването на бременни жени според епидемиологичните данни става основно по алиментарен път, с храна, консумирана без термична обработка, след съхранение в хладилник. Възможно е заразяването да е осъществено преди забременяване, което се явява отключващ момент за патофизиологичните промени. Първите оплаквания са дискретни, а може и да липсват – неразположение и главоболие, коремна болка, гадене, повръщане, диарични изхождания. Не са намерени съобщения за бременни жени с данни за листериен сепсис или менингит. Описани са възпалителни промени в матката – хориоамнионит, водещи до спонтанен аборт или преждевременно раждане в третия триместър. Заразяване на плода се осъществява най-често трансплацентарно, когато веднага след раждането се установяват данни за майчино-фетална инфекция. Възможно е предаване на инфекцията да стане при естествено раждане по родовия път, или възходящо след преждевременно разкъсване на околоплоден мехур. Описват се две форми на листериоза на новороденото – ранна – до 5 дни и късна – след 5 ден от раждането. Най-често се установява сепсис или менингит, с висок леталитет за ранната форма. В литературни източници има отделни съобщения за вътреболнично заразяване в отделение за новородени с вероятен контактно – битов път на предаване на *L monocytogenes*. Голяма е групата на заболялите на възраст 20-40 години – общо 17 или 24 % от общия брой болни. (фиг 6) Тази възраст най-често се свързва с бременност и раждане. Сред проучените има само един заболял мъж, като останалите са жени. В повечето от проучените случаи заболяването протича леко и се диагностицира заради раждане на дете с инфекция и по-рядко заради спонтанни аборти. Две бременни жени са потърсили медицинска помощ заради оплакванията си – или почти 12% от всички засегнати в групата. В тази възраст не е регистрирана нито една от тежките форми на листерийна инфекция – менингит или сепсис. Този факт е отразен и в литературните източници. Липсват проучвания на тази особеност в клиничната изява на листериозата. Следващата засегната е възрастта 60-70 години с 10 случая (14%) и над 70 години с 9 случая (13%). (фиг 6) Може да се приеме, че възрастта над 60 години е най-засегната, като общият брой на болните в тази група става по-голям от този на новородените или почти 27%. (табл 4) Това се определя и от тежестта на клиничното протичане на

инфекцията – като менингит и септична форма на листериоза. Възрастовите групи от 40 до 60 години са по-слабо засегнати от листерийната инфекция. Болните на възраст 40-50 години са 7, като всички са жени, а в следващата група – съответно 9 души, почти еднакво разпределени по пол. В Картите за епидемиологично проучване не се посочват заболявания, които могат да бъдат предразполагащи за заразяване с листериоза. Това е важен елемент на едно задълбочено еколого-епидемиологично проучване. При двама заболели са посочени съответно онкологично заболяване и цироза.

Табл 4

Разпределение по възраст на активно проучените болните от листериоза в България за периода 2009-2018 г

| възраст | брой |
|--------------------|-------------|
| новородени | 18 |
| до 1 година | 1 |
| от 1 до 10 | 0 |
| 10--20 | 0 |
| 20--30 | 11 |
| 30--40 | 6 |
| 40--50 | 7 |
| 50--60 | 9 |
| 60--70 | 10 |
| над 70 | 9 |
| всичко | 71 |

Общият брой на болните от листериоза жени е по-голям - 48 или почти 68 %, спрямо 23 мъже – съответно 32%. В отделните възрасти разпределението по пол е представено различно.(фиг. 6) Съотношението между половете се изравнява почти за новородените и хората над 50 години. Оказва се, че във възрастта между 20 и 50 години боледуват основно жени. Регистриран е един заболял мъж, останалите 16 са жени. В литературните източници не намерихме данни за разпределението по пол и възраст на заболелите от листериоза. Събраната информация не дава достатъчно данни за определяне на предразполагащи фактори, свързани с пола. Смятаме, че превалирането на болните жени все пак може да се свърже с бременността като терен за развитие на инфекция във възрастта 20-40 години.



Фиг 6 Разпределение по пол и възраст на активно проучените болелите от листериоза в РБългария, 2009-2017 година

В картите за епидемиологично проучване е отразено местоживеене на болните. Разпределението според типа на населеното място показва, че по-често листериоза се регистрира сред градското население. (табл. 5) Болните от листериоза, живеещи в град са общо 66 или 93% от всички регистрирани. Сред болните има такива, за които се посочва месторабота извън града (рудник, мъж на 29 години) или временно пребиваване на село (6 души). Възможно е сред причините за по-честото заболяване на градски жители да се коментират, както хранителните навици на градското население, така и по-достъпното медицинско обслужване. Липсата на информация за предпочитаните храни при болелите от листериоза и начина на хранене, затруднява даването на задълбочена оценка за епидемиологичните аспекти на хранителните навици. Предполагаме, че има значение и обстоятелството, че градското население се храни много по-често със закупени в търговската мрежа храни, готови за консумация или като полуфабрикати. Това отнасяме и към литературните данни за значението на храните като фактор на заразяване с листериоза.

Табл 5 Разпределение на болелите от листериоза по местоживеене в РБългария за периода 2009-2018 г сред активно проучените случаи

| година | Общ брой | град | село |
|---------------|-------------|-----------|----------|
| 2009 | 5 | 4 | 1 |
| 2010 | 4 | 4 | |
| 2011 | 5 | 5 | |
| 2012 | 11 | 9 | 2 |
| 2013 | 4 | 4 | |
| 2014 | 10 | 9 | 1 |
| 2015 | 4 | 4 | |
| 2016 | 6 | 6 | |
| 2017 | 13 | 12 | 1 |
| 2018 | 9 | 9 | |
| ВСИЧКО | 71 | 66 | 5 |

Важен момент в епидемиологичното проучване е изясняването на епидемичния риск за заболяване, което предполага събиране на информация за битовите условия, местоработата и професията, занимания в свободното време, предпочитаните храни и начини на тяхната доставка. Такава информация липсва в голяма част от „Картите за епидемиологично проучване“. Единадесет от заболелите 71 съобщават за консумация на прясно мляко и незряло сирене, закупени извън търговската мрежа. Две от бременните жени живеят в лоши битови условия с достъп на гризачи, а трета отглежда хамстери в дома си. Един от болните се занимава със селскостопански труд на полето, а други двама отглеждат куче и птици. Общо 17 души имат епидемични данни за контакт с животни и животински хранителни продукти или обработват почва. Това са близо 26% от обхванатите в проучването. (фиг 8) В голяма част от „Картите за епидемиологично проучване“ липсва информация за хранителните навици на болните. Възможно обяснение на това е липсата на специфични данни. Другата причина би могла да бъде липсата на насоченост при проучването, заради непознаване на епидемиологичните особености на заболяването. От оскъдните данни се оказва, че в болшинството от проучените случаи се касае за обичайното хранене на градски жители с продукти и готови храни, закупени в търговската мрежа. Според достъпните литературни данни значение за заразяване с листериоза имат храните, продавани в готов за консумация вид. Касае се за месни колбаси и полуфабрикати, мариновани рибни и месни продукти, млечни продукти без варене и ферментация, замразени плодове и зеленчуци. В последните „Сборници от инструктивни материали за борба със заразните болести“, издадени през 1985 година, епидемична връзка се търси със селскостопанските животни и техните продукти. По-нови насоки за епидемиологично

проучване липсват и в учебниците по епидемиология. В този смисъл смятаме за необходимо разработването на актуално методично указание за епидемиологично проучване на листерийната инфекция, акцентиращо върху хранителните навици на болните. Следвайки указанията от 1985 година, част от инспекторите от РЗИ подават информация към ОДБХ по места за риск, свързан със селското стопанство. В два от случаите в „Картата за епидемиологично проучване” е отразена информация за проверка в стопанството, откъдето са закупени млечни продукти, подадена от ОДБХ. В един от тях е доказана листериоза при животните и временно ветеринарните власти са въвели мерки за ограничаване на епизоотичния процес.



Фиг 8 Наличие на епидемични данни за активно проучените заболели от листериоза в България, 2009-2018 г

Част от медицинските проблеми при листерийната инфекция са свързани с нейната диагностика. Според критериите на Наредба 21 за заразните болести, за потвърден се приема всеки болен с културелно доказване на *Listeria monocytogenes* от стерилни материали. В нашето проучване сме приели като потвърден и случай на майка на новородено с листериоза с положителна за листерия фекална проба. Нашето заключение не противоречи на критериите на посочената наредба, която не приема наличието на *Listeria monocytogenes* във фецес за доказателствено за лиатериоза. За своя извод ние имаме своите научни основания – разпространеното здраво носителство на листерии. Като епидемиологичен критерий в случая приемаме заболяването на новороденото дете. В нашето проучване 10% от лабораторните резултати в полза на

заболяване от листериоза са серологични. Серологичното изследване няма съществена диагностична стойност заради възможността за кръстосани реакции. В достъпната литература също не се приема серологичното изследване като потвърждаващо диагнозата. Не открихме лаборатория в България, която да извършва рутинно серологично изследване за листериоза. Не намерихме данни за такива изследвания на жени с репродуктивни проблеми. Тези фактиса причина да остава неизяснена ролята на *Listeria monocytogenes* за спонтанните аборти и мъртвораждање в страната.

В настоящото проучване са установени 82 изолата от общо 60 болни с микробиологично изследване в съответствие с критериите на Наредба 21 за регистрация на заразните болести. За културелна диагностика са използвани следните материали: хемокултура, ликвор, периферни секрети на новородени деца (ухо, кожа и други), плацентарни части. Обобщените данни са представени в табл. 6.

Табл 6 Микробиологична диагностика на листериоза за проучените случаи през 2009-2018 г България според „Картите за епидемиологично проучване“

| материали | брой изолати | отн дял |
|-----------------------------|---------------------|----------------|
| хемокултура | 28 | 33 |
| ликвор | 27 | 32 |
| периферни секрети | 11 | 13 |
| серология | 8 | 10 |
| плац части лохии | 5 | 6 |
| други секрети | 4 | 5 |
| анален секрет | 1 | 1 |
| всичкоизолати | 84 | 100% |

Най-често *L. monocytogenes* е изолирана от хемокултура и ликвор, които са изследвани по повод заболяване на новородени или възрастни хора с данни за дисеминирана инфекция и възпалителни промени на мозъка и обвивките му. (фиг 9) Наличието на микроорганизма в стерилни материали е категорично потвърждение на диагнозата. Микробиологично изследване на периферни секрети е извършено при новородени с установени при раждането данни за майчино-фетална инфекция. Взети веднага след раждането, на фона на клиника за листериоза, лабораторните данни, определят тези случаи като потвърдени според критериите на Наредба 21 за заразните

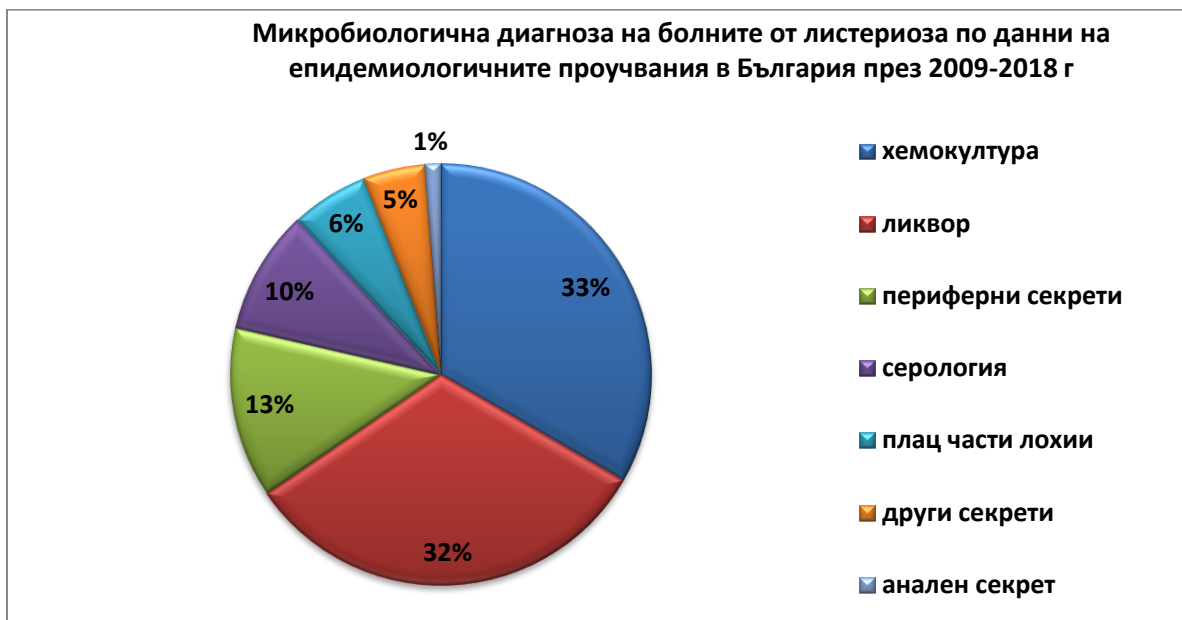
болести. В единични случаи са изследвани материали на родилки – плацентарни части при три жени. Изследването е направено заради суспектни за листериоза прояви при новородените.



Фиг 9 Видове материали за микробиологично доказване на листериоза за проучените случаи през 2009-2018 г според „Картите за епидемиологично проучване“

При две от жените в болничните документи е описано наличие на зелени околоплодни води, което е специфичен за заболяването признак. Според литературните данни от околоплодни ципи може да се изолира *L monocytogenes* при мъртва раждане и спонтанен аборт. Патогенезата на листерийната инфекция при бременни жени е свързана с формиране на листероми в плацентата, наличие на микроорганизма в околоплодните течности. В гинекологичните и родилни отделения е добре да се провеждат микробиологични изследвания при спонтанни аборти в трети триместър, при мъртва раждане за изясняване на причините за такъв изход. Листериозата се лекува успешно с подходящ антибиотик и своевременното ѝ разпознаване като причина за неблагоприятния изход от бременност подобрява значително прогнозата за следващите бременности. В нашето проучване попада и рядка форма на листериоза, когато *L monocytogenes* е изолирана от перитонеален пунктат при болен с чернодробна цироза. В „Картата за епидемиологично проучване“ липсват подробности за клиничното протичане. От наличната информация може да се заключи, че на фона на чернодробното увреждане като предразполагащ фактор се развива дисеминирана листерийна инфекция. Етиологичната разшифровка на заболяването води до успешното

излекуване на този пациент. При една майка на новородено с листериоза дете приемаме за доказателствен и изолат на *L monocytogenes* от анален секрет. Смята се, че здравето носителство на листерии е широко разпространено и доказването му във фецес няма диагностична стойност. В разгледания случай има клиника на листериоза при детето, доказани с изолати от хемокултура и периферни секрети. Майката съобщава за фебрилитет до 39 градуса в последните 3 дни преди раждането, което съвпада с клиничната изява на заболяването при бременни в трети триместър. Имаме и епидемиологични данни за рисков хранителен продукт – мляко, закупено извън търговската мрежа. В този случай са налице едновременно трите групи диагностични критерии според Наредба 21 за регистрация на заразните болести. Това смятаме е достатъчно основание да приемем, че се касае за заболяване, а не за здраво носителство.



Фиг 10 Микробиологична диагностика на листериозата в България според данните за проучените случаи през 2009-2018 г

За етиологично потвърждение на диагнозата най-често се използват хемокултура и ликвор, което е пряко свързано с официално регистрираните клинични форми. Техният относителен дял съответно е 33% и 32%. (фиг 10) *L monocytogenes* е доказана от 11 периферни секрети, което представлява 13% от всички изолати. Малък е относителният дял на изолираните щамове от плацентарни части и лохии (6%) и други секрети (5%). От нашите проучвания е видно, че серологичните резултати заемат 10% от лабораторно потвърдените случаи, като тази информация винаги е

интерпретирана заедно с епидемиологични данни за заразяване с *L monocytogenes*. Всички налични данни в Картите за епидемиологично проучване касаят основният лабораторен метод за диагностика – културелното изследване.

Изолатите на *L monocytogenes* не подлежат на задължително потвърждаване в референтната лаборатория за листерии в Националния център за заразни и паразитни болести. Съпоставихме нашите данни с изследваните там щамове. Съвпадение има за 56 наши случая. Без потвърждение и серотипиране са 26 от проучените болни, за един не е потвърдена листерия от изпратения щам от ликвор. При 30 е потвърдено наличието на *L. monocytogenes*. Серотипирането им показва еднакво представяне на двете серогрупи – по 15 изолата.

В страните, където чревната форма на заболяването се регистрира задължително, се събира подробна информация за консумираната храна. Това подпомага клинициста при диагностиката и избора на лечение, както и епидемиологичното проучване и бързите и ефективни протиепидемични мерки. В този аспект следва да се мисли и при епидемиологично проучване на хранителни отравяния, протичащи с клинични прояви не само от страна на гастроинтестиналния тракт. Някои от етиологично неразшифрованите епидемични взривове според оскъдната информация, до която имаме достъп, биха могли да се дължат и на *L. monocytogenes*. Бихме препоръчали при такова проучване да се изследват фекални проби и за листериоза при стриктно спазване на указанията за културелна диагностика, разработени от НЦЗПБ.

Резултатите от серологично изследване също интерпретираме на фона на клинични и епидемиологични данни за листерийна инфекция. При три жени се касае за бременност, едната от които за вършила с раждане на дете с доказана листериоза. Другите две жени са изследвани по повод на два и повече спонтанни аборти, като за едната има и епидемиологична информация – консумация на домашно прясно мляко. Приемаме, че серологичното изследване не е доказателствено заради наличието на кръстосани реакции и други специфични особености. Необходимо е, обаче да се подпомогне акушеро-гинекологичната преценка при хабитуални аборти с подходяща лабораторна диагностика.

В това обсъждане идват в съображение т. нар. некултурелни диагностични изследвания. В американската литература има широки дебати за тяхното приложение. Смята се, че те имат своето място като скрининг. Препоръките са при положителен

резултат от такова изследване да се реализира културелна диагностика с изследване на антибиотикочувствителност и други епидемиологични маркери за изясняване произхода на заразяване.

3. Критичен анализ и принципи предложния за подобряване качеството на епидемиологичните проучвания при листериозата в РБългария

В стандартните епидемиологични проучвания се събира унифицирана информация за заболяването – диагноза, дата на заболяване, лични данни, пол и възраст, местоживеене и месторабота, как е организирано храненето на болния, има ли контакт с болен от същото заболяване. Подробно се описват клиничните прояви, епидемиологични данни и лабораторни резултати в подкрепа на диагнозата.

В събраните „Карти за епидемиологично проучване” не винаги е отразена необходимата епидемиологична информация, което се дължи на различни обстоятелства. В единични случаи се посочва рисков момент като консумация на мляко, закупено извън търговската мрежа, домашно произведени зеленчуци или отглеждане на животни. В две „Карти“ е записано, че е информирана местната ОДБХ, отразени са резултати от тяхната проверка и предприетите мерки. Не се оценява значението на хранителните навици на заболелите от листериоза, липсва информация за връзка на заболяването с консумираната храна. Пропуска се анамнезата за предхождащи заболявания като предразполагащи фактори за заразяване с *Listeria monocytogenes*.

Причините за тези непълноти в епидемиологичното проучване са по-скоро обективни. Последното методично ръководство за проучване и протиепидемични мерки при листериоза е издадено през 1985 година и не е актуализирано. Междувременно са натрупани много нови данни за съвременните особености на епидемичния процес при листерийната инфекция, изискващи актуализиране на епидемиологичната диагностика. В РЗИ вече има малко лекари - епидемиолози и проучванията се извършват от здравни инспектори, които нямат необходимите специфични познания. Налице е остра необходимост от актуални насоки за епидемиологично проучване при листериоза с цел разкриване на всички аспекти на епидемичния процес при заболяването.

4. Пространствен еколого-епидемиологичен анализ на особеностите на листериозата в РБългария

Активното пространствено епидемиологично проучване обхваща множество фактори и аспекти от епидемиологията на листериозата в Р България. Това е първи сериозен опит за комплексно изследване на съвременните особености на епидемичния процес на листериозата в България. Еколого - епидемиологичните характеристики на листерийната инфекция могат да бъдат обобщени на базата на двете проучвания и епидемиологичния анализ на регистрационните данни за Р България за почти всички години в периода 1998- 2018 година. Получените резултати разширяват възможностите за еколого-епидемиологична оценка на листерийната инфекция през разглеждания 10 годишен период.

Според последните анализи на НЦЗПБ се касае за инфекция с множествен механизъм на предаване. Настоящото проучване не дава основание да се говори за доминиращи пътища и фактори на предаване на *Listeria monocytogenes*. Заболяването все по-малко се проявява с характеристиката на зооноза. При оценката на епидемиологичните аспекти на сложния процес на разпространение на листериозата сред хората липсва ясна тенденция за налагане специфичните за чревна инфекция особености. Категорични са данните за значението на вертикалния път на заразяване, за сега и единствен сигурен за предаване на причинителя от човек на човек. Интересна е тезата за определяне сапронозния характер на листерийната инфекция. Основен фактор за разпространение на *Listeria monocytogenes* се оказват храните. В проучването не бяха събрани достатъчно данни за значението на конкретни храни заради липса на такава насоченост при епидемиологичните проучвания. Това подлежи на допълнително изясняване като се въведе препоръката за нов модел на Карта за епидемиологично проучване. На този етап може да се определи като основна ролята на храните, регистрирани с най-честа контаминация с *Listeria monocytogenes* според системата за бързо съобщаване в европейските страни.

Като основен източник на инфекция за листериозата най-често се сочат животните, дори при косвената връзка между эпизоотичния и епидемичен процес. Те отделят *Listeria monocytogenes* като замърсяват почвата и водата. От там причинителят попада по различни обекти на околната среда. Доказано е значението на поливане с непречистени води за контаминация на пъпеши, предполага се такъв начин на замърсяване и за кореноплодни зеленчуци и плодове. При консумация на риба и рибни продукти, на месни и млечни продукти има реален риск от заразяване заради заболяване на животното. Човек се приема като източник на инфекция при вертикално предаване на инфекцията от майка на дете.

Възприемчивостта към листерийната инфекция е всеобща, но боледуват по-често определени „рискови“ групи. Това са всички хора, с данни за потиснат клетъчно-медиран имунитет. Най-чести са състоянията, свързани с бременност и раждане, като честотата нараства в трети триместър на бременността. Хроничните заболявания на черния дроб и бъбреците, особено с декомпенсация създават предпоставка за клинична изява при заразяване с *Listeria monocytogenes*. Доказана е връзката на листериозата с онкологични заболявания. Малко са данните за значението на СПИН за проява на листериоза, като някои автори отричат носителството на ХИВ като предпоставка за тази инфекция. При възрастни се наблюдават най-често острите, тежко протичащи клинични форми. Имуניתетът след боледуване не е достатъчно изучен. Инкубационният период на листерийната инфекция се определя в широки граници. При възрастни пациенти той е между 11 и 70 дни.

Липсват категорични данни за сезонност на епидемичния процес на листерийната инфекция. По-големият брой на регистрираните заболявания в летните месеци не е статистически достатъчно за да се определи лятната сезонност като преобладаваща. Има известна проява на цикличност в анализирания в отчетите на НЦЗПБ дългогодишен период, което трябва да се подложи на статистическа оценка.

5. Епидемиологична значимост на листериозата – медицински и социални аспекти.

Анализът на събраните данни показва, че листериозата в България е една от най-рядко диагностицираните инфекции и значението ѝ в структурата на общата заразна заболяемост е малко. Това може донякъде да обясни липсата на епидемиологични проучвания в страната. Тежкото протичане на заболяването при новородени и възрастни хора и високият леталитет определят медицинското значение на листерийната инфекция. Приема се като възможно и вътреболнично заразяване в родилни отделения, с основна роля на родилките като източник на инфекция. Липсват категорични литературни данни за вътреболнично заразяване на новородени, макар че намерихме такива съобщения. Като се имат предвид специфичната локализация и отделяне на *L. monocytogenes* с различни секрети и екскрети на болния или здравия носител следва да се изследва възможността при медицински манипулации и обслужване на новородени. Необходимо е внимание и към вероятността изобщо човек да бъде източник на инфекция освен вертикалното заразяване през бременността.

Медицинските проблеми при листериозата произтичат и от липсата на достатъчно специфична информация за разнообразните клинични прояви на заболяването. Има се предвид големият брой инфекциозни заболявания с недоказан причинител с гастроинтестинални прояви, остри менингити, неизследвани остри инфекции на горни дихателни пътища и уроинфекции. Предоставянето на достатъчно клинични и епидемиологични данни за листерийната инфекция на клиницисти и общопрактикуващи лекари ще постави заболяването в диференциално-диагностичен план за много от суспектните случаи. Разработеното указание за микробиологична диагностика, достъпно на сайта на Българската асоциация на микробиолозите, дава насоки за лабораторна диагностика на клинични материали. Добре е в плановете за развитие на етиологична диагностика на инфекциите, предавани с храна и вода да се включат и познатите съвременни методи за епидемиологично маркиране.

Множественият механизъм на предаване и сложната патогенеза на листериозата обясняват многообразието на клиничните прояви на инфекцията. Попаднахме на интересен начин да се представят всички форми на инфекциозния процес на листерийната инфекция и свързаните с нея други заболявания. Това разглеждаме в контекста на подобряване диагностиката на различните клинични форми. За тази цел е необходимо популяризиране на натрупаните знания за листериозата сред повече специалисти и включването на тази инфекция в диференциално-диагностичен план.

Пред общественото здраве стои и проблемът с профилактиката на листерийната инфекция. В този смисъл е важно да се определят рисковите за заболяването групи. Това са основно бременните жени в трети триместър на бременността и техните новородени. По-висок риск от клинична изява на инфекция има за онкологично болните, хронични декомпенсирани метаболитни заболявания и други с данни за потиснат клетъчно-медиран имунитет.

Социалните проблеми, произтичащи от заболяването, са свързани с продължителното възстановяване и бавното връщане към обичайния начин на живот след преболедуване. В нашата страна ни е известен един случай на установена контаминация на прясно мляко с *Listeria monocytogenes* – през година в кюстендилски детски градини. Не получихме отговор от БАБХ за резултатите от микробиологичния мониторинг, извършван от техните звена. Косвено за икономическите разходи заради бракувани храни заради заразяване с листерии можем да съдим по регистрираните в европейската система за бързо съобщаване.

Медицинският аспект на листерийната инфекция при новородените прераства от само себе си в социален, заради тежките увреждания на централната нервна система. В годините наблюдавахме развитието на деца, преживели заболяването. Тези с данни за хидроцефалия загиват в следващите месеци дори при оперативно лечение. Имайки предвид успешното етиологично лечение с антибиотици и медицинското обслужване веднага след раждането нараства преживяемостта на родените с листерийна инфекция. Все повече са успешно излекуваните новородени с листериоза. Тези деца имат специфична неврологична симптоматика, изоставане в умственото развитие и необходимост от специфични грижи. Практически лечението им продължава в периода на детството им от невролози. Социалната им адаптация изисква специално отношение не само от страна на родителите им.

След преболедуване от листериен менингит се налага продължително лечение и рехабилитация и за възрастните пациенти, като се има предвид и теренът, който ги предхожда. Това има отражение за възстановяване на работоспособността и социалния живот на тези хора.

Наред със социалните има и значителни икономически проблеми, свързани с мониторинга над разпространението на *Listeria monocytogenes*. Създадени са системи за контрол, сайтове с актуални резултати от лабораторните изследвания, съдържащи анкети за ползваните храни и конкретни препоръки за действие при консумация на рисковата храна. Обектите, произвеждащи и търгуващи с хранителни суровини и готови за консумация храни, разработват и прилагат системи за самоконтрол, включващ пробонабиране за лабораторен мониторинг. Повечето страни имат национални контролни органи с независим контрол над производството и търговия с храни, обективизиран с лабораторни изследвания на критичните процеси. Важен аспект е и осигуряването на достъпна информация за получените резултати и конкретното им значение за общественото здраве. В тази посока нашата страна има много да направи.

Изводи:

1. В Р България са налице нормативни рамки и ясни критерии за задължителна регистрация на инвазивната форма на листериоза, в съответствие със съвременните научните постижения за клинично-епидемиологична диагностика.
2. Данните от извършеното пространствено епидемиологично проучване при листериозата в РБългария, показват трайна тенденция за нарастване броя на заболелите от листерийна инфекция, което вероятно се дължи на подобрената клинично-лабораторна диагностика.

3. Активната епидемиологична диагностика предоставя редица специфични аспекти на листерийната инфекция и съвременните проявления на епидемичния процес - .

4. Последните епидемиологични проучвания не съдържат необходимите сведения за епидемичния риск и хранителните навици на болелите от листериоза за пълноценно изследване на еколого-епидемиологичните аспекти на листерийната инфекция.

5. Еколого - епидемиологичната характеристика на епидемичния процес при листериозата в съвременните условия има следните характеристики: множествен механизъм на предаване на инфекцията, опосредствана връзка с епизоотичния процес, определящо значение на храната като фактори на заразяване, липса на сезонност и неясна цикличност на епидемичното разпространение.

6. Медицинското значение на листерийната инфекция се проявява в тежкото боледуване и висок леталитет, необходимостта от допълнителни знания за определени клинични специалности за ранна диагностика, разработване на препоръки за профилактика.

7. Социалният аспект на заболяването се изразява в значителните разходи за лечение и рехабилитация на болелите от листериоза, за поддръжка на мониторинг и системи за контрол над храните за недопускане на пазара на храни, контаминирани с *Listeria monocytogenes*.

8. В Р България е поставено добро начало за лабораторна диагностика на листериозата при хората, лабораторен контрол над храните чрез системите за самоконтрол и държавен обективен мониторинг в съответствие са европейските директиви.

9. Необходимо е осъвременяване на нормативната уредба и документалната база за активно епидемиологично проучване при листериозата в РБългария

III. Епидемиологично проучване, анализ и оценка значението на различни фактори на околната среда за заразяване с *Listeria monocytogenes*

1. Аналитична интерпретация и оценка на фактори от околната среда с епидемиологично значение за листериозата

Листерийната инфекция е предизвикателство за съвременната епидемиологична наука. Екологичната епидемиология може да даде повече яснота за особеностите на епидемичния процес. Един от актуалните пред науката въпроси касае сапронозния характер на листериозата. Доказано е значението на почвата и водата за запазването на листериите и като фактори за предаване на инфекцията. Изключителните адаптивни механизми на *Listeria monocytogenes* ѝ осигуряват добри възможности за оцеляване и дори размножаване в широк температурен диапазон, различна киселинност на средата, образуване на биофилм, кръстосана контаминация на съоръжения в хранителни обекти и хранителни продукти. Епидемичният процес придобива известна независимост от эпизоотичния като между тях остава сапрофитният цикъл на развитие на *Listeria monocytogenes*. Листерията придобива характер на сапроноза.

В проучване на различни обекти от околната среда са изследвани по стандартните лабораторни методи 533 проби от смивове от работни повърхности и отпадни води от млеко- и месопреработващи предприятия, различни водоизточници, почва, растения. Чрез полимеразна верижна реакция са изследвани 208 проби. *Listeria monocytogenes* е изолирана от 11 материали, което е 2,03% от всички културелни изследвания. Допълнителното изследване с полимеразна верижна реакция потвърждава тези резултати и открива още 10 контаминирани обекти. Използвайки успоредно двата метода, проучването доказва *Listeria monocytogenes* в 3,94% от всички набрани проби от околна среда. Най-често микроорганизмът е изолиран от повърхности в помещенията за клане на животни и транжиране на месото, отпадни води от животновъдни ферми, млеко и месопреработвателни производства, трева от пасбищата, царевични листа и стебла, ръж, езерна и речна вода. Тези данни потвърждават широкото разпространение на причинителя на листериозата в природата. Животните най-вероятно се заразяват при водопой и паша в близост до водоеми. По такъв начин се контаминират и зеленчуци и плодове, предназначени за консумация от хора. В литературния обзор цитирахме данни за замърсяване с *Listeria monocytogenes* на съоръжения от производството на храни. Същото проучване изследва и различни суровини за производство на хранителни продукти. Чрез двата използвани метода при 2% от изследваните 553 растителни продукти е доказана *Listeria monocytogenes*. При същите изследвания на мляко и млечни продукти – общо 210 проби, за 1,2% е доказана контаминация с този инфекциозен агент. Проверени са и 288 проби от месо и различни месни продукти чрез посочените лабораторни методи, с 4,86% положителни резултати. Тези данни ни насочват към значението на месото и получени от него готови храни за

заразяването на човек с листерийна инфекция. Специално внимание е отделено и на сроковете на преживяемост на *Listeria monocytogenes* в различните суровини. Изводите са, че има висока преживяемост на този микроорганизъм: в месо- до 60 денонощия, в мляко – до 12 денонощия.

Проведено е изследване на способността за оцеляване и растеж на *Listeria monocytogenes* в нарязани продукти, които обикновено се предлагат за продажба на дребно, по-специално броколи, зелени и червени чушки, жълт лук, консервирани зелени и черни маслини, пресни зелени маслини, пшенични кълнове, пъпеш, авокадо, краставици и гъби. Преживяването на щамове *L. monocytogenes*, представляващи серотипове 1 / 2a, 1 / 2b и 4b, се определя върху изрязаните продукти за всеки щам поотделно при 5, 10 и 25 ° C за до 720 часа. Най-благоприятни за развитие на листерии се оказват нарязаните пъпеш и вътрешността на авокадо, докато при зрели маслини рискът е минимален.

В последните години все повече се предлагат готови за консумация, нарязани плодове и зеленчуци. Ако те са нарязани сурови се пораждат опасения за безопасността на храните, тъй като наранената сърцевина може да бъде колонизирана по-лесно от патогенни бактерии, отколкото целите плодове и зеленчуци. Установено е, че нарязани ябълки и пъпеш, съхранявани при 10 градуса C за 7 дни, са много по-често контаминирани с *L. Monocytogenes*. Търсят се технологични решения за намаляване риска за кръстосана контаминация на тези храни и ограничаване вероятността да служат като фактор на заразяване с листериоза.

Млечните продукти (сирене, кашкавал), закупени в нарязано състояние, също могат да бъдат замърсени с *L. Monocytogenes*, която да се намножи до критични стойности при съхранение продължително време преди консумацията им. Такъв пример намерихме в литературата за сирене „Горгонзола“.

Изследван е и риска от кръстосана контаминация за студено пушените рибни филета. Установено е, че топлинната обработка и добавянето на определени подправки може да редуцира значително броя на попадналите листерии по рибните храни, консумирани без термична обработка.

Проведено е изследване, което да оцени ефикасността на нов антимикробен разтвор, направен от хитозан, лауринов аргинат естер и органични киселини върху патогенни микроорганизми, включително и *L. Monocytogenes*. Доказано е, че този разтвор, използван като марината на говеждо месо, потиска растежа на листерии и

може да намали риска за общественото здраве. Има и други данни за технологични решения, потискащи размножаването на листерии.

Листерииите са пример за микроорганизъм с широки адаптивни възможности. Доказват се и при ниски температури, като в характерния за битовите хладилници температурен диапазон (4-10⁰С) се запазват и могат да се размножават продължително време. Интересни данни се представят в подкрепа на този факт в проучване на Центъра за контрол на инфекциите в САЩ за наличие на поне един продукт, замърсен с *L. Monocytogenes*, в домашните хладилници на 64% от проучените болни от листериоза. Има данни за по-често доказване контаминация с този микроорганизъм по различни обекти на околната среда през топлите месеци на годината.

Изложените данни категорично показват широкото разпространение на *Listeria monocytogenes* в различни обекти на живата природа, особено почва и вода от открити водоеми. Доказана е честа контаминация на различни съоръжения и отпадни вода и продукти от кланици и млеко и месопреработвателни обекти. Това доказва безспорната роля на животните като източник на инфекция. В същото време причинителят на листериозата се запазва с месеци в природата, обекти на производствена и битова среда. Безспорно така се доказва значението на сапрофитния цикъл на *Listeria monocytogenes* за епидемичното разпространение на заболяването. Интерпретираме тези факти като доказателство за отдалечаването на епизоотичния и епидемичния процес. Особено внимание следва да се обърне на способността на листерииите за сапрофитно развитие без наличие на гостоприемник Тази хипотеза изисква допълнителни проучвания и в нашата страна за очертаване критичните обекти в природата и обектите за производство и търговия с хранителни продукти за разпространение на листериозата.

Приведените данни показват значението на условията за преработване и съхранение на растителни, млечни и месни продукти, технологичните процеси на обработката им за вторична контаминация с *L. Monocytogenes*. Много са възможностите да се намали риска от разпространение на листерийната инфекция при подходящи параметри на преработка на суровите продукти, включване на допълнителни съставки, контрол над чистотата на съоръженията.

2. Собствено епидемиологично проучване на данните от европейската система за бързо съобщаване - Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) и анализ резултатите от извършени изследвания относно определяне

епидемиологичното значение на храните като фактор на заразяване с листерийна инфекция

Безопасността на храните е основен приоритет на Европейския съюз, за който е разработена широкообхватна стратегия. Така се гарантира проследимост на храната от фермата до масата на потребителя. Без да се пречи на търговията в рамките на съюза се осигурява необходимото разнообразие от хранителни продукти при висока гаранция за безопасността им.

С цел предотвратяване на проблеми, свързани с храните е изградена система за бързо предупреждение - Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). Основната цел на системата е да опазва здравето на хората и животните. В нея се регистрира всеки потенциален риск, свързан с вредни въздействия, храни, фуражи, материали, имащи контакт с храни. Постигнат е оптимален обмен на информация между страните-членки на съюза и Европейската комисия. Всяка страна, член на съюза има ангажимент при установяване на опасни продукти на територията си, в рамките на 24 часа да уведоми Европейската комисия. Комисията популяризира информацията до всички свои членове чрез Системата за бързо съобщаване.

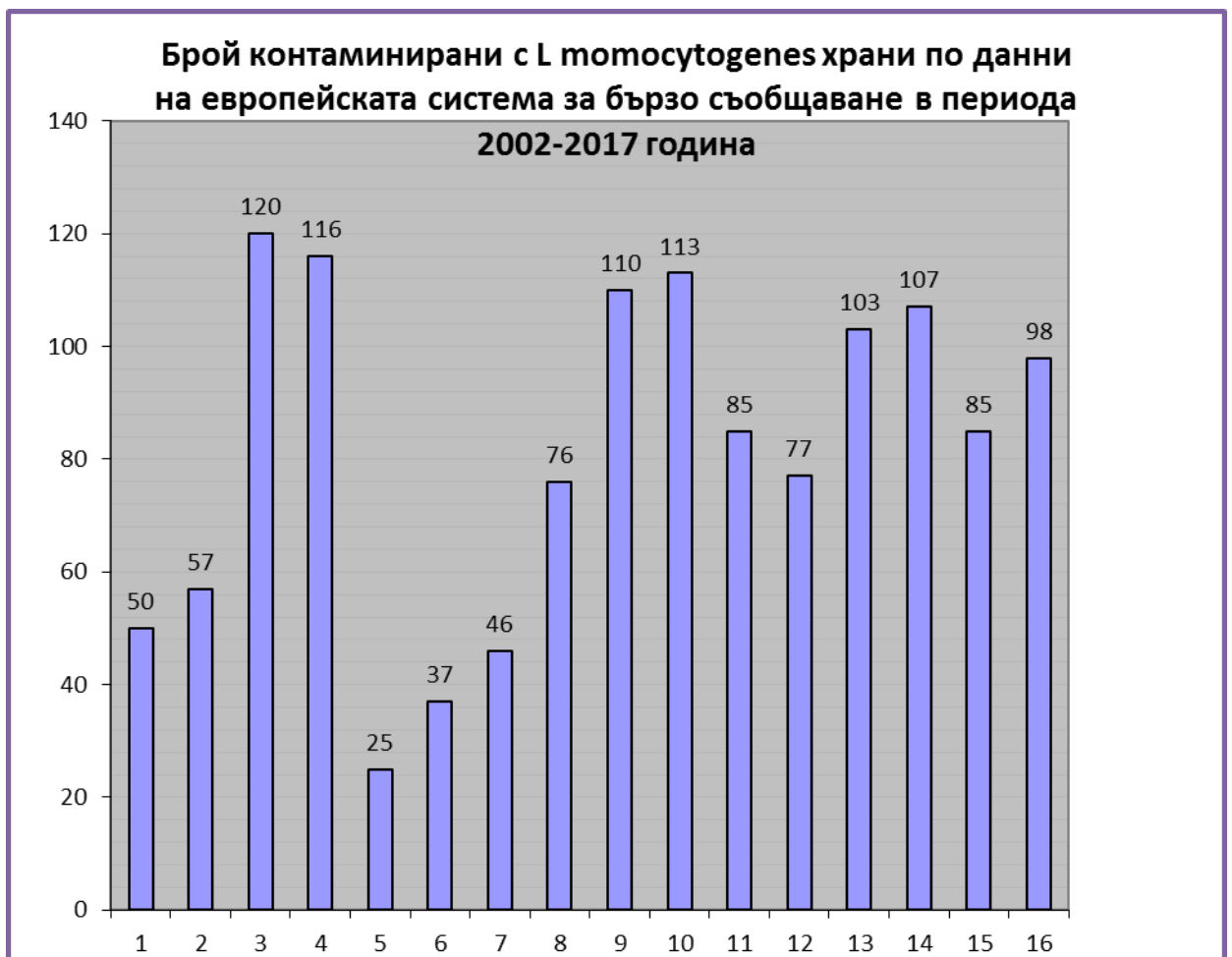
При установяване несъответствие с изискванията за безопасност, се разпращат предупреждения до всички структури в ЕС, ангажирани със здравето на хората и животните. Преценява се риска и възможните неблагоприятни за общественото здраве последици и се правят конкретни препоръки: изтегляне на даден продукт от търговската мрежа, блокиране на продукцията във фермата, където е произведена, възбрана и унищожаване на големи количества храна.

В рамките на Системата за бързо съобщаване от българска страна участват Министерство на земеделието и храните, Българската агенция за безопасност на храните със своите звена, Национален център по радиобиология и радиационна защита (НЦРПЗ) и Национален център за обществено здраве и анализи (НЦОЗА).

В RASFF членуват 33 европейски държави, като самата система работи вече 35 години и безспорно е доказала своята роля за предотвратяване риска за общественото здраве от опасни храни и вещества.

Разработен е нов проект "RASFFconsumersportal", предназначен за потребителите. Той улеснява достъпа до всички нотификации за храни, фуражи и материали в контакт с храни, създаващи риск за човешкото и на животните здраве. Информацията се групира по държави-членки, което улеснява нейното ползване.

Използвахме възможностите на системата за бързо съобщаване за да проследим храните с доказана контаминация на *L. Monocytogenes*. В системата за бързо съобщаване на храни и фуражи изследвахме всички записи за контаминирани с *Listeriamonocytogenes* храни през период 2002-2017 година. Намерихме регистрирани 1310 такива резултати, което прави средно годишно по 81-82 изолата от храни. В последните години трайно се задържа висок броят на положителните за *Lmonocytogenes* резултати. Приемаме, че това се дължи на разширения мониторинг на храни в Европейския съюз.



Фигура 12 Контаминирани храни с *L. monocytogenes* в системата за бързо съобщаване, в периода 2002-2017 г

Най-много замърсени с *Listeria monocytogenes* храни са съобщени през 2004 и 2005 и през 2011 и 2010 години. Смятаме, че системата за мониторинг на храните доказва своята роля за предотвратяване на заболяването, като подава предупредителна информация за всички потребители. Важно е как се ползва тази информация в различните страни и дали достига до потребителите като предупреждение за възможно заболяване.

Представихме регистрираните данни по месеци в рамките на календарна година. Има големи различия в броя на установените замърсени храни. Най-много са регистрираните през месец октомври – 163 или 12,46% от всички за периода. Следват броят на доказано контаминирани храни през ноември, август и декември. През месец април сумарно за периода от 16 години са отчетени общо 74 положителни проби. Обхванахме достатъчно дълъг период от 16 години и от анализа на данните приемаме, че доказването на *Listeria monocytogenes* в храни е неравномерно през месеците на годината. Основното предназначение на информацията е бързо предупреждение за възможен риск. Сумарните данни показват, че повече са положителните резултати през някои зимни, но и летни месеци. Има специфични критерии, по които се анализират данните в тази оперативна система. Не си поставяме претенциозни цели за интерпретация на събраните в системата данни. За нас те имат значение в екологичен и епидемиологичен аспект. Не може да се установи сигурна зависимост между сезона и честотата на доказване на този инфекциозен агент в храни.

Таблица 7 Месечно разпределение на съобщени контаминирани с *Listeria monocytogenes* храни в системата за бързо съобщаване

| месеци | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | всичко |
|--------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| 2002 | 6 | 5 | 4 | 4 | 1 | 2 | 4 | 6 | 3 | 6 | 4 | 5 | 50 |
| 2003 | 1 | 1 | 2 | 4 | 3 | 4 | 2 | 7 | 3 | 15 | 10 | 5 | 57 |
| 2004 | 11 | 12 | 7 | 8 | 9 | 19 | 8 | 13 | 10 | 4 | 13 | 6 | 120 |
| 2005 | 6 | 9 | 5 | 3 | 8 | 11 | 8 | 6 | 5 | 20 | 17 | 16 | 114 |
| 2006 | 5 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 6 | 3 | 2 | 2 | 25 |
| 2007 | 1 | 7 | 2 | 1 | 2 | 6 | 5 | 2 | 4 | 3 | 2 | 2 | 37 |
| 2008 | 1 | 3 | 6 | 5 | 2 | 6 | 4 | 4 | 3 | 6 | 4 | 2 | 46 |
| 2009 | 3 | 3 | 3 | 9 | 4 | 5 | 15 | 7 | 5 | 14 | 2 | 6 | 76 |
| 2010 | 5 | 3 | 9 | 4 | 16 | 7 | 16 | 10 | 9 | 8 | 13 | 10 | 110 |
| 2011 | 1 | 4 | 5 | 2 | 6 | 6 | 6 | 11 | 13 | 26 | 20 | 13 | 113 |
| 2012 | 8 | 6 | 1 | 4 | 4 | 9 | 7 | 10 | 5 | 19 | 9 | 3 | 85 |
| 2013 | 3 | 3 | 5 | 2 | 6 | 5 | 8 | 11 | 6 | 6 | 9 | 13 | 77 |
| 2014 | 5 | 3 | 9 | 9 | 4 | 7 | 13 | 12 | 13 | 10 | 8 | 10 | 103 |
| 2015 | 14 | 12 | 7 | 9 | 10 | 10 | 5 | 9 | 8 | 4 | 6 | 13 | 107 |
| 2016 | 8 | 10 | 8 | 6 | 8 | 9 | 7 | 7 | 8 | 10 | 6 | 5 | 92 |
| 2017 | 10 | 9 | 6 | 4 | 1 | 13 | 11 | 12 | 5 | 9 | 8 | 9 | 98 |
| вс | 88 | 91 | 79 | 74 | 86 | 121 | 121 | 127 | 106 | 163 | 133 | 120 | 1310 |

За целите на нашето проучване е важно да установим кои са най-често контаминираните с *L. Monocytogenes* храни и кои са предпоставките за тяхното замърсяване. Такава преценка може да се прави, отчитайки екологичните характеристики и епидемиологичното значение на конкретната храна.

За разглеждания период са получени най-много изолати на този инфекциозен агент от риба и готови за консумация рибни продукти – 546 или 41,68% от всички положителни резултати. Рибата се добива от различни водоеми и в различните страни се предпочитат различни видове риба и съответно рибни деликатеси. Във водоемите е доказано, че *L. Monocytogenes* се запазва с месеци и се размножава. Голяма част от рибата е контаминирана естествено с листерии. Високата температура при готвенето на рибата унищожава патогенните агенти. Рискови са продуктите, които не се подлагат на термична обработка. Други технологични решения за намаляване риска от запазване на

L. Monocytogenes е опушване и осоляване на рибните продукти. При тези процеси е много важно да не се допусне контаминация и особено биофилми, запазващи микроорганизмите по съоръженията и работните повърхности. В последните години са описани епидемични взривове в няколко европейски страни с доказан хранителен път на заразяване и фактор филе от съомга. За дългогодишен период данните са съпоставими с цитираните и за нашата страна в европейски доклад, който е обект на отделен анализ в нашето изследване. От 2010 г. до 2017 г. на EFSA са съобщени три огнища на *L. monocytogenes*, свързани с консумацията на съомга - в Дания и Холандия с 18 заболели хора. Двете огнища в Дания-през 2010 г. и 2017 г. са свързани с консумацията на солена и студено-пушена съомга, за което има солидни доказателства. През 2015 г., Нидерландия съобщава за една епидемия с трима заболели, но с недостатъчно доказателства за връзката ѝ с консумацията на пушена съомга. (ЦОРХВ, Многонационална епидемия от *Listeria monocytogenes* свързана с консумация на съомга засегна три държави на ЕС, Д-р Дора Петлова)



Фиг 13 Храни с доказана контаминация с *L. Monocytogenes* в системата за бързо съобщаване

В системата за бързо съобщаване се регистрират отделно пилешко, отделно останалите видове месо. Общият брой на контаминирани месни храни е 321 или 23,21% от всички положителни. Сборната група месо и готови месни храни, без пилешко с доказана *L. Monocytogenes*, съставлява 17,71% (или 232 проби) от всички щамове на този патоген от храни през разглеждания период. Отделно пилешко месо и готови храни са доказано контаминирани за 89 материали или 6,79% от всички положителни. Не намерихме данни за връзка на вида месо и степента на контаминация с листерии. Повече значение се отдава на съоръженията за транжиране на месо и технологията на обработка на месните храни. Има категорични данни, че осоляването и термичната обработка (варене на колбаси, сланина, шунка) на месото влошава условията за развитие на листерии. Като особено рискови се приемат сурово-пушените и пресни колбаси, които не се обработват термично преди консумация.

Следващо по значение място заемат млякото и млечните продукти в готов за консумация вид. Като замърсени с *L. Monocytogenes* са показани 308 проби или 23,51% от всички положителни проби за 16 годишен период. Най-голямо значение като вероятен фактор на заразяване имат незрелите сирена – меки и за мазане. Интересни данни има за различните млечни продукти и екологичните им и епидемиологични характеристики. Смята се, че по-голям риск за заразяване с листериоза създава суровото мляко и продукти, приготвяни без термична обработка на суровината. Пастъоризацията на млякото се приема за достатъчно за редукцията на *L. Monocytogenes* до нищожен брой. Препоръчва се да се прилагат технологии с предварителна пастъоризация на млякото за производство особено на меки сирена. Важен етап в производството на млечни продукти е зреенето на сиренето и кашкавала, което е причина за загиването на *L. Monocytogenes* в готовия продукт. Точно тези технологични решения се препоръчват на млекопреработващите предприятия за намаляване риска за общественото здраве. Не попаднахме на съобщения за епидемични взривове, свързани с консумация на мляко през последните години. Приемаме, че своевременното предупреждение от страна на системата е предотвратило заразяването на потребителите.

Готовите за консумация храни често се коментират в научната литература като рискови за заразяване с *L. Monocytogenes*. Те се произвеждат в промишлени условия и за определен период от време се съхраняват в хладилник. Консумират се студени или затоплени в микровълнови фурни. В хладилни условия листериите не само преживяват, но и могат да се размножават, като вече посочихме данни в подкрепа на тази

възможност. Има категорични доказателства, че при обработка с микровълнова технология *L. Monocytogenes* не се унищожава. Тези факти определят и високият епидемичен риск при консумация на такива храни. Това е честа практика за съвременните градски жители. Имаме предвид, че се касае основно за млади и на средна възраст хора с относително добро здраве и без предразполагачи за листериоза заболявания. Това може да обясни липсата на епидемични взривове, свързани с консумация на тези храни. В разглеждания 16 годишен период са регистрирани общо 65 положителни резултати от такива храни, което представлява 4,96% от всички изолати на *L. Monocytogenes* за този период.

Прилагаме за сравнение интерпретацията на данните от системата в The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 (EFSA and ECDC), През 2017 г. 26 държави-членки докладват данни за категориите хранителни продукти готови за консумация (RTE), включени в извадката и тествани. Държавите-членки успяват за първи път през 2017 г. да докладват изрично данните от националните компетентни органи по време на официалното вземане на проби (проверка) в рамките на Регламент (ЕО) № 2073/2005. Броят на предоставените доклади на държавите-членки варира значително в зависимост от категорията / вида на храните RTE. Неудовлетворителни резултати при различните категории хранителни продукти RTE са постоянно по-високи в етапа на обработка в сравнение с търговията на дребно и най-високи в рибата и рибните продукти (0,2–3,9%), следвани от меки и полумеки сирена (0,1–2,5%) и други млечни продукти (0–1,5%). Като се имат предвид данните за наличието на хранителни проби RTE, произхождащи от всички етапи на вземане на проби, контекст на вземане на проби, единица проба (единични единици и партиди), през 2017 г., появата на *L. monocytogenes* е най-висока при риба и рибни продукти (6%), последвана от салати RTE (4.2 %), Месо и месни продукти RTE (1.8%), меки и меки сирена (0.9%), плодове и зеленчуци (0.6%) и твърди сирена (0.1%). Тези данни за събития по принцип са в съответствие с данните за 2016 г. Анализът на тенденцията не е възможен поради различията в броя на изпитваните проби и броя на данните за докладване на МС през годините. През 2017 г. държавите-членки увеличиха извадката си за повечето категории хранителни продукти RTE в сравнение с 2016 г. Въпреки това има голяма разлика между държавите-членки по отношение на усилията за вземане на проби (размер на извадката) и контекста на докладване (обективно вземане на проби и / или съмнително вземане на проби). Следователно вземането на проби в някои държави-

членки може да не е представително за оценката на появата на *L. monocytogenes* в храната RTE.

Достъпните литературни данни демонстрират различия в значението на отделните суровини и готови храни. Това показва изключителните възможности на този инфекциозен агент да се запази в контаминирани животински суровини (животинско и рибно месо, мляко) в процесите на технологична обработка и съхранение на готови храни. Доказва се ролята на животните като източник на инфекция при листериозата, но и значението на работната среда и методите за обработка на суровината и съхранение на готови за консумация хранителни продукти.

3.Епидемиологичен анализ на достъпните данни за контаминация на храни с *L. monocytogenes* в България

Таблица 8 Мониторинг на храни за *L. monocytogenes* в България през 2017 г според доклад на EFSA

| продукти | общ брой проби | положителни |
|--------------------------------|----------------|-------------|
| зеленчуци | 375 | 0 |
| готови ястия и сандвичи | 5121 | 0 |
| млечни продукти | 7847 | 1 |
| месо | 4384 | 0 |
| готови за конс месни проидукти | 2088 | 10 |
| риба и рибни продукти | 661 | 21 |
| черупчести | 176 | 0 |
| напитки | 139 | 0 |
| билки, суш и нарязани плодове | 14 | 0 |
| кълнове, дресинги | 109 | 0 |
| сладкарски изделия | 359 | 0 |
| хляб | 55 | 0 |
| всичко | 21328 | 32 |

Положителните резултати са общо 32, което представлява много малък дял от изследваните – 0,15%. Най-много са пробите от мляко и млечни продукти. Това е регламентирано в директивите за мониторинг и съответства с литературните данни за значението на млякото като фактор на предване на инфекцията. Само в една проба е доказана *L. Monocytogenes*, съответно в 0,01% от всички млечни проби. Като обяснение на този факт може да се приеме, че повечето материали са взети от пастеризирано мляко и термично обработени продукти. От изследваните 7 847 сандвичи и готови ястия не се изолира нито един щам листерия. Липсват положителни

результати и от изследваните 4 384 проби месо от кланици и преработвателни производства. В мониторинга са включени 2 088 готови за консумация месни продукти с 10 положителни проби или 0,48% от изследваните. В нашата страна през 2017 г са проверени чрез утвърдените за лабораторен мониторинг 661 проби от риба и готови за консумация рибни деликатеси. Получени са 21 щама *Listeria monocytogenes*, което представлява 3,18% от общия брой.



фигура 16 Мониторинг на храни за *L. Monocytogenes* в България през 2017 г според доклад на EFSA

Това кореспондира с данните на Casolari, C. Fabio, A. Fabio, G. et al. за 38% положителни за *L. monocytogenes* проби от пушени риби, последвани от колбаси (28%) и моцарела (16%).

Така предоставените данни показват, че най-често се доказва контаминация с *L. Monocytogenes* при рибата и рибни продукти в готов за консумация вид. В руски литературни източници намерихме данни за наличие на този инфекциозен агент в различни видове речна риба. Други литературни източници сочат морските дарове като често контаминирани с листерии. Това има връзка и с данните за наличие на микроорганизма в речни и езерни води. Консумацията на риба се оказва една от най-

рисковите през 2017 г в нашата страна. Липсата на информация за храненето на болелите тогава от листериоза не ни позволява да анализираме доколко това се отразява на епидемичното разпространение на листериозата през календарната година.

4. Анкетно епидемиологично проучване на хранителните навици и риска от листерийна инфекция при жени в детеродна възраст в РБългария

Налице са неоспорими данни, че храните са важен фактор в епидемичното разпространение на листерийната инфекция. Не по-малко важен аспект за клинична изява на заболяването след консумация на заразена храна има състоянието на макроорганизма. Тъй като в „Картите за епидемиологично проучване“ на болелите от листериоза данните за предразполагащи фактори и хранителни навици са недостатъчни, потърсихме информация в анкетно проучване.

Анкетата е проведена сред 162 жени на възраст от 20 до 40 години с анамнеза за трудности при забременяване и износване на бременността. Избрахме тази възрастова група заради по-голямата честота на регистрирани заболявания от листериоза и връзката на бременност и клинична изява на листерийна инфекция. Всички участнички в проучването са изразили писмено съгласие да бъдат анкетираны, като са запознати с целите на проучването. Не са събирани никакви лични данни. Анкетата е одобрена от комисията за етика в научните изследвания.

В допитването са включени 13 въпроса:

1. Консумирате ли мляко, закупено от улични търговци?
2. Пиете ли прясно мляко без термична обработка?
3. Купувате ли си готова храна от кулинарни щандове?
4. Храните ли се с меки сирена и сирена за мазане?
5. Консумирате ли рибни салати и маринована риба, вяна и пушена риба?
6. Храните ли се с месни филета и колбаси?
7. Използвате ли в домакинството си замразени плодове?
8. Използвате ли замразени и консервирани кълнове в храната си?
9. Занимавате ли се с животновъдство?
10. Имате ли спонтанни аборти?
11. Ако имате спонтанен аборт, през кой месец на бременността се случи?
12. Непосредствено преди аборта имахте ли някои от следните оплаквания: повишена температура, отпадналост, главоболие, мускулни болки?
13. Правили ли сте си изследване за листериоза?

Като възможни отговори на първия въпрос за консумация на мляко, закупено от улични търговци, са посочени „да“ и „не“. Положително са отговорили по-малката част от анкетираните – 21%. В последните години продажбата на сурово мляко извън търговската мрежа е силно ограничено заради въвеждането на строг контрол от страна на БАБХ и кметствата. Видно е, че независимо от европейските регламенти за производство и търговия с млечни продукти, част от производителите си позволяват уличната продажба на мляко. Все пак повечето анкетирани не поемат риска да консумират такъв продукт.

Вторият въпрос коментира употребата на прясно мляко без термична обработка, като препоръчаните отговори са:

- Не
- Да, домашно произведено
- Да, пастеризирано, от магазина.

Отговор са дали всички 162 жени, като най-много са тези, които не консумират мляко без допълнителна термична обработка – 48,4%. Близък до този относителен дял е този на отговорилите положително за мляко, закупено от магазинна мрежа след пастеризация – 46,8% . С възможно най-рисков отговор са 4,8% от анкетираните. Те консумират домашно произведено прясно мляко без термична обработка. Отговорите на този въпрос сочат, че много малко от жените в детеродна възраст поемат риска да консумират домашно прясно мляко без да го преварят, което очертава сравнително нисък риск за заразяване с листериоза чрез прясно мляко.

Третият въпрос касае потреблението на готови за консумация храни от кулинарни щандове, разпространена практика сред градското население, особено в млада възраст. Посочени са три възможни отговора:

- Не
- Да, затопляме я в микровълнова фурна
- Да, консумираме я директно.

Най-много от отговорилите 162 жени дават положителен отговор – че я консумират без допълнителна обработка – 51,6%. Част от кулинарните продукти се консумират студени, затоплянето е въпрос на възможности и лични предпочитания. Известно от достъпните литературни източници е, че микровълновата обработка не унищожавя *Listeria monocytogenes*. Този факт поставя в риск и тези които ползват микровълнова фурна за претопляне на храната –или 22,6% от анкетираните.

Сравнително малко са жените, които не купуват и не консумират готови изделия от кулинарните щандове – 25,8%. Отговорът на този въпрос ни показва, че съвременните жени предпочитат да включват в храненето си готови и полуготови за консумация продукти като разчитат да ги закупят от търговската мрежа.

Четвъртият въпрос касае едни от най-рисковите млечни продукти - меки сирена и сирена за мазане. Технологията за получаването им не предполага достатъчно осоляване и ферментация или зреене, процеси които редуцират броя на *L. Monocytogenes* при възможно първично замърсяване. Посочихме като възможни три отговора:

- Не,
- Да, много рядко
- Да, често.

Отговор дават всички 162 анкетирани жени. Оказва се, че малко от тях не харесват тези продукти и отговарят отрицателно – 21%. Повечето от анкетираниите не предпочитат тези млечни продукти в храненето си и ги консумират рядко – 43,5% от всички. Често се хранят с меки сирена и сирене за мазане 35,5% от всички отговорили. В последните години в търговската мрежа има богат асортимент от такива млечни артикули и те допълват традиционните български пресносолно сирене и катък. Сумарно, тези сравнително рискови храни се включват в менюто на голям дял от анкетираниите – 128 жени или 79%.

Петият въпрос третира най-рисковите според нашите данни рибни продукти, предлагани в търговската мрежа готови за консумация : рибни салати и маринована риба, вяна и пушена риба. Изрично са посочени тези продукти, защото в съобщенията за епидемични взривове от листериоза се посочват като рискови. От отговорите на 162 жени се налага изводът, че това не са предпочитани храни за тях. От трите възможни отговори:

- Не,
- Много рядко,
- Да, често,

отрицателният отговор е най-често даван – 43,5%. Много рядко се хранят с рибни салати и деликатеси 40,3% от анкетираниите. Само 16,1% от отговорилите често консумират такава храна. Изброените от нас рибни храни се консумират без термична обработка и се очертават като високо рискови за заразяване с *L. Monocytogenes*. Малко

от анкетираните жени са изложени на такъв риск заради хранителните си предпочитания.

Шести въпрос обсъжда храненето с месни филета и колбаси заради често доказваната им контаминация с *L. Monocytogenes*. Като възможни в анкетата са посочени четири отговора:

- Не,
- Да, често, след термична обработка,
- Да, често, без термична обработка
- Много рядко.

Дадените 162 отговора показват, че готовите за консумация месни храни са предпочитани без термична обработка за 45,2% от анкетираните. Много рядко включват в менюто си такива продукти 37,1% от отговорилите. Част от запитаните ползват месни полуфабрикати след допълнителна термична обработка, което намалява значително риска от заразяване с *L. Monocytogenes* – 11,6%. Отрицателен отговор на този въпрос дават 6,5%, което е малка част от анкетираните. Общо 90 жени от участвалите в анкетата предпочитат месни филета и колбаси, което е почти 56% от всички. По-голямата част от тях ги консумират без да ги подлагат на термична преработка. Според отговорите тези храни се оказват на преден план сред рисковите за заразяване с *L. Monocytogenes*.

В литературни източници се посочва, че листериите се запазват и при минусови температури, като могат да се размножават в условията на домашен хладилник. Това наложи задаването на следващия въпрос в анкетата за хранителните навици - Използвате ли в домакинството си замразени плодове? Показваме четирите възможни отговори:

- Не,
- Да, много рядко,
- Да, в сурово състояние,
- Да, след термична обработка.

Отговорите показват, че замразените плодове рядко се включват в менюто на българските жени от 20 до 40 годишна възраст. Отрицателно са отговорили 56,5% и „много рядко“ – 29%. Традициите в нашето хранене са за консервиране на плодовете и ползването им като компот или конфитюр. Така, рискът от заразяване с такива продукти се ограничава значително – само 8,1% от анкетираните консумират директно

замразени плодове. След термична обработка ги ползват за храна 6,5% от всички отговорили.

Следващият въпрос изяснява употребата на замразени и консервирани кълнове в храната на анкетираните, като са предложени три отговора:

- Да, често,
- Не,
- Много рядко.

Традиционно за нашите хранителни традиции повечето от запитаните отговарят отрицателно- 82,3%, а още 16,1% са рядко консумиращи кълнове. Само 1,6% са тези, които често включват в храненето си замразени или консервирани кълнове. Тези храни се очертават като минимално рискови по отношение на листериозата.

В по-старите литературни източници се подчертава известен професионален риск за хората, отглеждащи животни. Затова задаваме и такъв въпрос в нашата анкета. Възможните отговори са да и не, като положително отговорилите са минимална част от анкетираните – само 8,1%. Отговорите на този въпрос почти изключват грижите за животни като възможен риск за заразяване при жените в детеродна възраст в нашата страна.

Последните въпроси касаят основно проблеми с бременността. За спонтанни аборти съобщават 37,1% от анкетираните от нас 162 жени. Повечето нямат анамнеза за неуспешна бременност. На последния въпрос за срока на възникване на спонтанен аборт са отговорили 86 жени, което е 53% от анкетираните. Това е значително повече от споделилите анамнеза за аборт на предходния въпрос. От тях 73 жени са претърпели прекъсване на бременността в първите три месеца, което е почти 85% от отговорилите на този въпрос. Интерпретираме отговорите на последните два въпроса заедно. Те ни дават основание да приемем, че е малко вероятно спонтанните аборти да са свързани с листериоза, защото това заболяване провокира прекъсване на бременността най-често в трети триместър. Не можем да сме сигурни колко точно от анкетираните имат подобни инциденти. Още повече, че много малко жени съобщават за повишена температура, отпадналост, главоболие, мускулни болки, характерни за листериоза – 17,6%. В същото време тези оплаквания не са специфични за заболяването и могат да са свързани и с други страдания. В този смисъл оценяваме и малкия брой изследвани за листериоза – 9,7%, които имат отрицателен резултат. Изводите определят минималното значение на листерийната инфекция за предизвикване на спонтанни аборти при анкетираните 162 жени в детеродна възраст.

5. Анализ на екологичните особености на *Listeria monocytogenes* във фактори на околната среда и значението им за епидемичното разпространение сред хората

Насочихме голяма част от изследванията си в литературни източници и достъпните бази данни за екологичните особености на *Listeria monocytogenes*, храните като фактор на заразяване и предразполагащи фактори от страна на макроорганизма. В този смисъл са приведени тук данни за адаптивните възможности на този инфекциозен агент в различни екологични системи в природата. Високата му преживяемост в естествени водоеми е предпоставка за доказването му в голям брой от техните обитатели, най-вече според руски изследователи. Така можем да обясним и преобладаващите съобщения в европейската система за бързо съобщаване за наличие на *L. Monocytogenes* в риба и рибни деликатеси. Водата може да допринесе за замърсяване с листерии и при използване за поливане, каквито данни има например за пъпеши в САЩ.

Освен в природата, причинителят на листериоза може да се запази продължително време и по различни работни повърхности и съоръжения в преработвателни предприятия за хранителни продукти. *L. Monocytogenes* е доказван от такива обекти, изследвани най-вече в хода на епидемиологични проучвания заради масово разпространение сред населението. Това създава предпоставки за кръстосано замърсяване с този патоген при рязане и опаковане на суровини и готови храни. Привеждат се данни за значението на домашните хладилници за епидемичното разпространение на листерийната инфекция. Намерихме проучванена CDC, което отчита наличие на поне един изолат на *L. Monocytogenes* в хладилника при 64% от обхванатите болни от листериоза. (42) Изключителните адаптивни способности на *L. Monocytogenes* разширяват нишите, в които той се запазва и дори образува биофилми.

Храните се очертават като основен фактор за заразяване с листерийна инфекция, което е причина за мониторинг на всички етапи на тяхното производство и преработване. Суровините от животински произход могат да са първично контаминирани, когато се получават от болни животни. Ако претърпят термична обработка, осоляване и зреене може да се постигне значителна редукция на *L. Monocytogenes* в получените готови за консумация храни. Това определя изключителното значение на технологичните процеси и спазването им при преработката на животински продукти. Системите за самоконтрол са особено важни за

гарантиране безопасността на готовите месни храни – филета, колбаси и други. В много страни се забранява употребата на сурово прясно мляко заради риска в него да присъстват голям брой листерии. Ограничава се производството и на млечни продукти от неварено или пастъризирани мляко поради същите съображения.

Епидемичното разпространение на листерийната инфекция е свързано по своеобразен начин с природни огнища, различни биоценотични ареали, животновъдни и земеделски стопанства, обекти за добиване, преработване и търговия с хранителни продукти. Смятаме, че доброто познаване на всички екологични аспекти на тези елементи може да обогати знанията за *L. Monocytogenes* като причинител на важна за общественото здраве инфекция.

6.Проучване международните и национални системи и регламенти за контрол над храните като основен фактор на разпространение на *Listeria monocytogenes*

Международната конференция за безопасност на храните на 12 февруари 2019 г. започва с призив за по-голямо глобално сътрудничество за предпазване на човечеството от инфекции, предавани с храна и вода. Смята се, че е необходимо по-добро международно сътрудничество, за да се предотврати възможността контаминирана храна да застрашава общественото здраве. Организацията на Обединените нации (ФАО), Световната здравна организация (СЗО) и Световната търговска организация (СТО) се ангажират с международните програми за контрол безопасността на храните. Централна тема на конференцията е, че системите за безопасност на храните трябва да са в крак с начина, по който се произвежда и консумира храна. Това изисква устойчиви инвестиции и координирани, многосекторни подходи за регулаторно законодателство, подходящи лабораторни капацитети и адекватни програми за наблюдение и мониторинг на храните, които трябва да бъдат подкрепени от информационни технологии, споделена информация, обучение и образование.

В Женева на 23 и 24 април се проведе Международният форум по безопасност на храните и търговията, който се съсредоточи върху взаимовръзките между безопасността на храните и търговските интереси. Около 130 страни участват в двудневната конференция, включваща министри на земеделието, здравеопазването и

търговията. Участват и водещи научни експерти, партньорски агенции и представители на потребителите, производителите на храни, организациите на гражданското общество и частния сектор. Целта на конференцията е да се определят ключовите действия, които ще осигурят наличието и достъпа до безопасни храни сега и в бъдеще. Това ще изисква засилен ангажимент на най-високо политическо равнище за увеличаване на безопасността на храните в Програмата за устойчиво развитие до 2030 г.

Двете срещи обсъждат действия с цел да стимулират подкрепата за всички участници в процеса и да доведат до необходимите промени в ключови области, които са стратегически за бъдещето на безопасността на храните. „Безопасността на храните е централен елемент на общественото здраве и ще бъде от решаващо значение за постигане на целите за устойчиво развитие до 2030 г.“, заяви генералният директор на Световната Търговска Организация Роберто Азеведо.

На всички етапи от хранителната верига се изисква контрол на *L. monocytogenes* и е необходим интегриран подход, за да се предотврати размножаването на тази бактерия в крайния хранителен продукт. Предизвикателствата пред мониторинга на *L. monocytogenes* са значителни, като се има предвид широкото му разпространение, висока устойчивост към обичайните консервиращи методи, като използването на сол, дим или киселинни условия в храната, както и способността му да оцелява и расте при ниски температури (около 5 ° C). Всички сектори на хранителната верига следва да прилагат добри хигиенни практики (GHP) и добри производствени практики (GMP), както и да прилагат система за управление на безопасността на храните, основана на принципите на критичните контролни точки за анализ на риска (НАССР). Разработени са насоки за прилагане на общите принципи на хигиената на храните за контрола на *Listeria monocytogenes* в готови за консумация храни [RTE].

Препоръчва се производителите на храни да спазват микробиологичните критерии, когато валидират и проверяват правилното функциониране на своите процедури, основаващи се на НАССР, както и всички други мерки за контрол на хигиената. Освен това, производителите на храни, свързани с рисковете от *Listeria*, трябва да провеждат мониторинг на околната среда, за да идентифицират и елиминират нишова среда, включително области, които благоприятстват запазването и разпространението на *L. monocytogenes*. Съвременните технологии, използващи генетични отпечатъци - пълно геномно секвениране (WGS) - позволяват по-бързо

идентифициране на хранителния източник на огнища на листериоза чрез свързване на *L. monocytogenes*, изолирани от пациенти с изолирани от храни.

Известно е, че храните от животински и растителен произход могат да представляват микробиологичен риск за заразяване с листериоза. Разработените микробиологични критерии за мониторинг дават насоки за безопасността на храните и техните производствени процеси. Превантивните действия, като например прилагането на добрите хигиенни и производствени практики (GHP, GMP) и принципите за анализ на критичните контролни точки (НАССР), допринасят за намаляване епидемичния риск за фактора храна. Самото микробиологично изпитване на суровини и готови храни не може да гарантира безопасността на изследвания продукт. Все пак тези критерии посочват референтни точки, които да подпомогнат предприятията в хранителната промишленост и компетентните органи в техните дейности за управление и наблюдение на безопасността на храните.

Регламент (ЕО) № 2073/2005 на Комисията относно микробиологичните критерии за храните, приложим от 1 януари 2006 г., определя критерии за безопасност на храните за съответните хранителни бактерии, техните токсини и метаболити като *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter sakazakii*, стафилококови ентеротоксини и хистамин в определени храни. Тези критерии определят приемливостта на продукт или партида от храни, приложими за продукти, пуснати на пазара. Освен това в настоящия регламент се определят някои критерии за хигиена на процеса, за да се посочи правилното функциониране на производствения процес. Микробиологичните критерии са разработени в съответствие с международно признати принципи, като тези на Codex Alimentarius. Научните съвети по въпроси, свързани с микробиологичните рискове в храните, се предоставят от Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ). За да се подпомогне службата на Комисията и държавите от ЕС в управлението на микробиологичните рискове, беше създадена мрежа от референтни лаборатории на ЕС за позитивни коагулати *Staphylococci*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. Coli*, *Listeria monocytogenes*.

Разработени са конкретни насоки за пробонабиране, транспортиране и изследване на пробите за мониторинг на храните с висок риск от контаминация с листерии. Техническият ръководен документ относно изследванията за срок на годност на *Listeria monocytogenes* в RTE храни предоставя на специализираните лаборатории подробна и практическа информация за това как да се провеждат проучвания за

жизнения цикъл (особено изследвания за трайност и тестове за предизвикване) на *Listeria monocytogenes* в RTE храни.

Институции и лаборатории, участващи в мониторинга и отчитането на зоонозите Българската агенция за безопасност на храните (БАБХ) е компетентният орган (КО), отговорен за контрола на храните и безопасността на храните в България. От създаването си през 2011 г. БАБХ осъществява официален контрол в областта на здравето на животните и хуманното отношение към животните; растителна защита; продукти за растителна защита; ветеринарни лекарствени продукти; животински продукти, които не са предназначени за консумация от човека; контрол на фуражите; осигуряване на съответствие на качеството на пресните плодове и зеленчуци със стандартите за търговия на Европейския съюз.

Създадена е система за откриване, идентификация, епидемиологични проучвания и докладване на огнища на хранителни инфекции (ССХП) . За всеки случай на възникнали в страната епидемии, свързани с консумация на храна, здравните експерти уведомяват Министерството на здравеопазването (МЗ) в България. Със Заповед на директора на Регионалната здравна инспекция, на чиято територия е установено хранително отравяне, се сформира се екип от експерти от Министерството на здравеопазването и Министерството на земеделието, храните и горското стопанство. Организира се извършване на епидемиологично проучване на всеки случай (огнище на хранително заболяване). Доклад за всяко завършеното изследване се изпраща в МЗ с епидемиологичен анализ, предприети мерки, включително хигиенни мерки от името на ангажираните институции.

IV. Еколого епидемиологичен анализ на особеностите на епизоотичния процес при листериозата

1. Регистрация на листериозата при животните в България и света

Потърсихме регистрационни данни за листериоза при животните в Европа. На сайта на Световната организация за здравето на животните – World organisation for animal health (<http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2018/>) намерихме информация за подлежащите на задължителна регистрация инфекции при животните.

Актуалният за 2019 г вариант OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2019, не включва листериозата при животните. Това приемаме като

доказателство за ограниченото значение на епизоотичния процес на листерийната инфекция за здравето на животните.

Световната организация по здравеопазване на животните предлага информация за най-често срещаните клинични форми на листериозата: енцефалит, септицемия и аборт особено при овце, кози и едър рогат добитък. Там попаднахме и на данни за това, че листериозата е сред най - честите причини за неврологично заболяване в България преживни животни.

2. Данни за епизоотичния процес на листериозата в България

В нашата страна е в сила Наредба № 9 от 28 януари 2006 г. за мониторинг на зоонозите при профилактиката, ограничаването и ликвидирането им, публикувана в Държавен вестник брой: 102/ от 2006 г. Съгласно утвърдените като приложения списъци, „листериозата и причинители на листериозата“ подлежат на мониторинг, като не се изисква задължителна регистрация на случаите при животните.

Епизоотичният процес в нашата литература се описва със следните характерни особености: засягане основно на овце и говеда в стопанствата, значение на силажът с алкално рН (над 5,5), фекално-орален механизъм на заразяване, зимно-пролетна сезонност, инкубационен период около 10 дни, упорита стационарност на огнищата на инфекция.

3. Особенности на епизоотичния процес в съвременните условия и връзката му с епидемичния процес.

Епизоотичният процес на листериозата има интересни съвременни характеристики. Съществуват природни огнища с резервоар на инфекция диви животни, известно е заразяване на обитатели на зоологически градини, боледуват животните, отглеждани за храна. Изследването на всички тези аспекти разкрива възможните връзки между епизоотичния и епидемичния процеси и разширява възможностите за надзор и профилактика на листериозата при хората.

Четиринадесет държави в Европейския съюз съобщават за листериозата по животните – основно домашни преживни животни (овце, кози и говеда). Информацията касае разследвани съмнителни случаи без да съдържа данни за същността на епизоотичния процес. Експертното заключение на ветеринарните специалисти е, че не могат да се правят съществени изводи за характера на епизоотичното разпространение на листериозата и тенденциите за развитието му.

Изолирането на *L. Monocytogenes* сред преживни животни, отглеждани в животновъдни ферми, има сезонна динамика. Смята се, че причините за тази особеност с практиките за управление на стопанствата, здравето на животните и хигиената и качеството и съхранението на фуражите. Често се доказва *L. Monocytogenes* при овце, хранени със силаж или сено. Епизоотичният процес има специфики на проявление при различните животински видове, като по-често се засягат по-дребните преживни животни.

VI Глава Мониторинг на листериозата в световен план и в България

1. Формиране и анализ на международните и национални системи за епиднадзор над листериозата

Листериозата при хората подлежи на задължителна регистрация във всички европейски страни, САЩ, Канада, Австралия, Япония и други. Отчитайки медицинския и социален ефект на заболяването, се разработват и прилагат различни системи за надзор над заболяването. С Решение 1082/2013/ЕС за сериозните трансгранични заплахи за здравето, листериозата се докладва от всички държави-членки на съюза. Наблюдението на заболяването сред хората се фокусира основно върху тежките клинични форми: сепсис, менингит, листериоза на новороденото.

В края на 90-те години на 20 век възникват поредица от хранителни кризи, което поставя остро проблемите за безопасност на храните в Европейския съюз. През 2002 г е създаден Европейският орган по безопасност на храните (EFSA) с финансиране от ЕС като независима агенция от изпълнителните институции (Европейска комисия, Съвет и Парламент) и от държавите членки. Това става с Регламент 178/2002 на Европейския парламент и на Съвета от 28 януари 2002 година за установяване на общите принципи и изисквания на законодателството в областта на храните, за създаване на Европейски орган за безопасност на храните и за определяне на процедури относно безопасността на храните . Регламентира се създаването в Европа на цялостна система за оценка на риска, като научни разработки, и контрол на риска, като политически и административни дейности. В ЕС се създава Генерална дирекция „Здраве и безопасност на храните“ GDSante, която подпомага Европейската комисия в основните ѝ дейности. От 2006 г тя създава публичен портал Health-EU portal с цел своевременно информиране на европейските граждани. http://ec.europa.eu/health-eu/index_en.htm

EFSA разработва и публикува научни становища и заключения, които служат за разработване на Европейските политики и законодателство. В същото време агенцията организира събирането на данни от държавите-членки. Важна част от нейната работа е предоставянето на подходяща, точна и навременна информация относно безопасността на храните с цел ограничаване риска за общественото здраве. EFSA подпомага комуникацията между институциите в страните-членки на ЕС за ефективна координация при решаване на практически проблеми. Създаден е Консултативен съвет, включващ не само членките на ЕС, а и кандидат-членове и наблюдатели. На своите заседания той разглежда научна информация, оперативни данни и експертни заключения по проблеми, касаещи безопасността на храните.

Всяка от държавите на ЕС има свои Контактни точки на EFSA (focal points), които осъществяват оперативна връзка между националните органи по безопасност на храните, научно-изследователските институти с агенцията на съюза.

ВСАЩ работи синхронизирана система замониторинг над разпространението на листерийната инфекция. В CDC съществува мрежа за активен надзор на инфекциите, свързани с храна и вода Foodnet [.https://www.cdc.gov/foodnet/reports/prelim-data-intro-2017.html](https://www.cdc.gov/foodnet/reports/prelim-data-intro-2017.html) Ежегодно се изготвят доклади за установените случаи и оценка на събраната информация и предприетите мерки.

2. Система за надзор над листериозата в България

В България е създадена система за контрол на рисковете за епидемично разпространение на инфекции, свързани с консумацията на храна и вода. В съответствие с Регламент (ЕО) № 178/2002 на Европейския парламент създаден Центърът за оценка на риска по хранителната верига (ЦОРХВ) като компетентният орган в Република България в тази област. Той е част от мрежа на организации, работещи в области от компетентността на Европейската Организация по Безопасност на Храните (ЕОБХ), съгласно чл. 36, параграфи 1 и 2 от Регламент (ЕО) № 178/2002. Центърът работи в сътрудничество със сходни организации в държавите-членки на съюза. Той има ключова роля в мониторинга на риска от инфекции по хранителната верига, като осъществява контрол над храни и фуражи, редица зоонози, хуманното отношение към животните и безопасната употреба на растенията. Центърът осъществява тясно сътрудничество с научноизследователски институти, висши учебни заведения, лаборатории и водещи учени от различни направления, както и с националните компетентни органи по опазване здравето на хората. ЦОРХВ изготвя

независими научни становища и съобщения относно съществуващи и възникващи рискове. Центърът за оценка на риска по хранителната верига докладва на ЕОБХ обобщените на национално ниво данни по отношение на регистрираните случаи на зоонози, епидемични взривове от хранителни тоksiинфекции и други, съгласно европейските директиви.

В България през 2007 година с решение на Националния съвет по безопасност на храните към Министерския съвет е създаден Българският контактен център на EFSA. В началото работи към НЦОЗА, а след 2011 година преминава от Министерство на здравеопазването към Министерството на земеделието, храните и горите, респективно към Центъра за оценка на риска по хранителната верига (самостоятелна структура към МЗХГ от 01 октомври 2016г.) В неговата структура са включени 25 научни и развойни институти към 01.06.2018г. и 17 организации по чл. 36 на Регламент 178/2002.

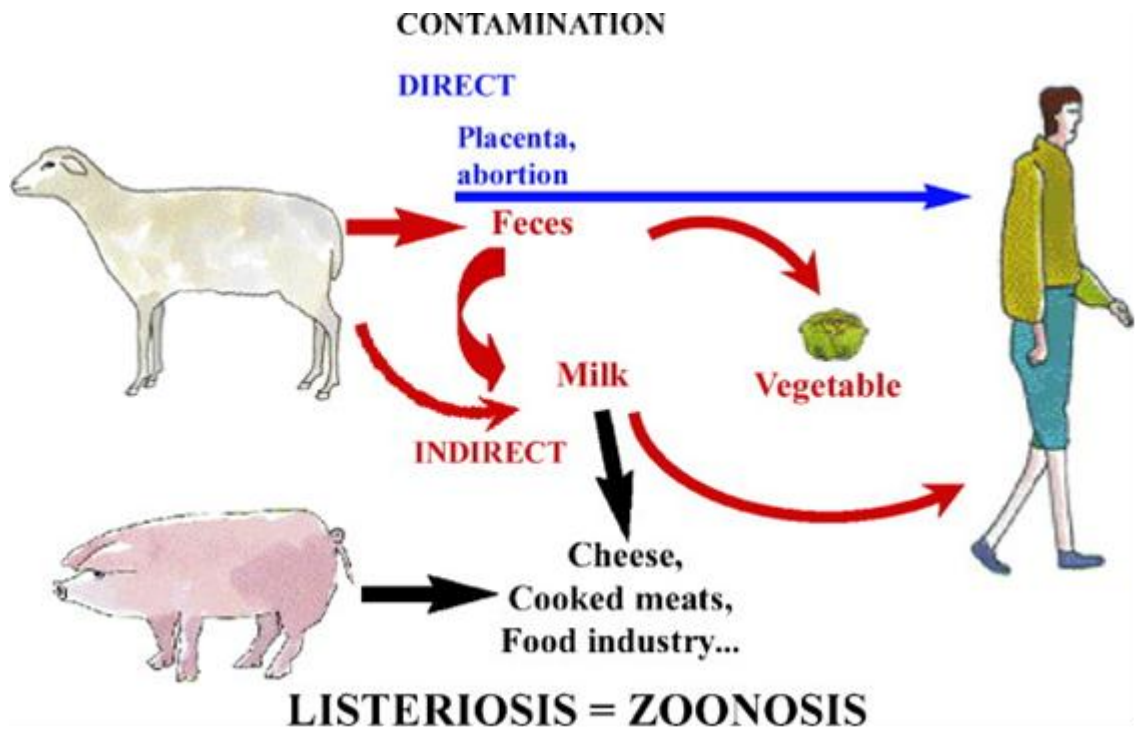
V. Еколого-епидемиологичен пространствен модел на листерийната инфекция

1. Достъпни в литературни източници модели за разпространението на листериозата

Пространственото епидемиологично проучване е в основата на съвременната Пространствена епидемиологична теория за динамиката на паразитарните цикли. Тази теория е отражение на задълбочените изследвания на паразитарните системи в биосферата. Задълбочените историко-логични анализи позволяват изграждането на модели за циркулацията на патогенните микроорганизми и служат като база за разработването на алгоритъм за надзор над инфекциозните заболявания.

В съвременните условия епидемиологичната наука използва различни модели за да онагледят сложните взаимовръзки на трите задължителни елемента на епидемичния процес в пространството и времето. Микроорганизмите с характерната си изменчивост създават предпоставки за промяна в класическите пространствени варианти на паразитарните системи. Бързите технологични и ергономични промени в бита поставят човешкия организъм пред допълнителни изпитания, в голяма степен нарушават адаптивните му способности. Изработването на епидемиологични модели изисква да се измине дълъг изследователски път, внимателно да се опишат екологичните аспекти на паразитарните системи и влиянието на социалните процеси върху тях.

Намерихме само един опит да се представи разпространението на листерийната инфекция като пространствен модел.



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921448807002842> **фигура 26**

Модел на епидемично разпространение на листероза

Добре е представена връзката между епизоотичния и епидемичния процес. Демонстрира се начина на отделяна на *L. Monocytogenes* от болни от листериоза животни – чрез фекалиите. Известно е, че листерии попадат в околната среда и чрез други животински екскрети, околоплодни ципи и води при аборт, свързан с листерийна инфекция. Показани са възможностите за директно заразяване на човек при консумация на животински продукти от болно животно, както и на плодове и зеленчуци, замърсени от изпражненията на животните. Загатната е ролята на хранителната индустрия за кръстосано замърсяване с *L. monocytogenes*.

В този модел не са представени елементите на природната среда, които се явяват екологични фактори за запазване на листериите и осигуряват сапрофитния им цикъл. Пропуска се производствената среда от хранителната индустрия, където са налице предпоставки за преживяване и размножаване на *L. Monocytogenes*. Човекът е краен елемент в модела, без да е показано трансплацентарното предаване на инфекцията с изключително значение в епидемичния процес.

2. Собствен пространствен модел с представяне съвременните особености на епизоотичния и епидемичен процес

L. monocytogenes, но не е възможно да представим отделните видове продукти. Не е представено млякото като фактор на предаване на инфекцията, защото данните не показват доминиращо значение за него. В нашия модел представяме двете най-рискови групи от населението заради по-високата им възприемчивост към заболяването. Това са възрастните хора с хронични и онкологични страдания и бременните жени. Показваме и възможността човек да бъде източник на инфекция при вертикалното предаване на заразата.

VII. Формиране епидемиологичен алгоритъм за надзор и контрол на листериозата в РБългария (превантивно и протиепидемично действие)

1. Елементи на епидемиологичното проучване с основно значение за оценката му

Епидемиологичните проучвания при болни от листериоза са с основно значение за епидемиологичната диагностика. В нормативните документи са определени основните въпроси, подлежащи на изследване при снемане на епидемиологична анамнеза и изследване възможните пътища и фактори на заразяване. Допълнително са разработени наши работни документи за диагностика на заболяването с потвърждаване наличието на *L. monocytogenes* в клинични материали, хранителни суровини и продукти и околна среда. В европейските страни на контрол подлежат и различни обекти на работната среда както в системите за самоконтрол, така и при системния контрол на здравните власти. Задачата на епидемиологичното проучване е да систематизира всички тези данни и да даде заключение за характера на епидемичното огнище. Това е задължително условие за разработването на протиепидемични мерки и техния мониторинг за окончателно прекъсване разпространение на инфекцията.

Заради значението на листериозата при новородените е важно да се изясни състоянието на бременната в последните 10-14 дни преди раждане или спонтанен аборт. Това следва да стане с подкрепа и разбиране като се търсят всички дискретни прояви на листериоза – субфебрилни температури, отпадналост и безапетитие, често уриниране, болки в гърлото и други. Особено е важно своевременното епидемиологично проучване на новородените за доказване инфекцията при майката, което се затруднява с отдалечаване от момента на раждане.

3. Основни насоки за оптимизиране на надзора над листериозата

В настоящото проучване изследваме всички аспекти на сложната еколого-епидемиологична циркулация на *L monocytogenes* с цел осъществяване ефективен надзор над риска за заразяване за хората. Елементи на надзора са: своевременната и пълна регистрация на всички заболели от листериоза и лечението им, подобряване ранната диагностика на заболелите, скрининг на рисковите суровини и готови храни за *L monocytogenes*, контрол над факторите на работната среда за недопускане контаминацията им с листерии, поддържане на контактни цетрове, анализиращи данните и осигуряващи необходимата информация за производители и търговци на храни, както и за потребителите.

В настоящия етап на дневен ред стои необходимостта от внимателно преразглеждане на рутинните противоепидемични мерки, прилагани в нашата страна с последната редакция на Инструктивните материали за борба със заразните болести. Тези документи са налични на малко места в системата на противоепидемичен контрол, за което съдим по качеството на „Картите за епидемиологично проучване“. Указанията за профилактичните и противоепидемични мерки не отчитат съвременните особености на епидемичната циркулация на *L monocytogenes* и значението на храната и обектите за производство и търговия с хранителни продукти като фактори за заразяване с този микроб. За тази цел можем да използваме постиженията на научно-техническия прогрес, всички съвременни еколого-епидемиологични данни за методично изследване специфичните особености на епидемичното разпространение на листериозата. На тази база е добре да се разработват система за надзор и ефективни комплексни противоепидемични мерки спрямо листерийната инфекция.

В съвременните условия непрекъснато се подобряват възможностите за бърза диагностика на заболелите от листериоза. За подобряване на разкриваемостта на тази инфекция е необходимо да се работи за повишаване знанията на клиницистите особено от извънболничната мрежа за разнообразните форми на заболяването. За постигане на това можем да препоръчаме провеждане на тематични обучения в рамките на следдипломни програми, предоставяне на актуална информация в медицински информационни бюлетини, издаване на работни документи от научни звена по диагностиката на заболяването. Важен момент е методичното ръководство на извънболничните микробиологични лаборатории за културелната диагностика на листерийната инфекция от нестерилни материали и фецес. Значително ще се подобри епидемиологичната диагностика на базата на серотипиране на изолираните щамове,

което на този етап почти не се извършва. Според нас има смисъл да се задълбочи търсенето на алтернативни методи за лабораторно доказване на *L. monocytogenes*: имуноензимни, на ДНК, дори серологични. Това има съществено значение и за предотвратяване листериозата на новороденото чрез скрининг на бременните във втората половина на бременността. Полезно е да се разработят и разпространяват информационни материали за хранителния режим на бременните с оглед намаляване на риска от листериоза, както и за необходимостта от ранно диагностициране и лечение на възникнала инфекция.

4. Програма за превенция на листерийната инфекция в България

Разгледаните основни насоки за контрол и профилактика на листериозата могат да послужат за разработване на Национална програма за профилактика на листериозата, респективно , за инфекциите, предавани с храна и вода. Необходимо е тя да бъде създадена от работна група от специалисти по хуманна и ветеринарна медицина, лабораторна диагностика, обществено здраве, технолози по хранително-вкусова промишленост и други специфични проблеми. Обединяването на повече експерти разширява значително възможностите за успешна реализация на целите на такава програма. Институционалната подкрепа и финансовото обезпечаване на разписаните в програмата дейности са необходими за постигане на траен успех в контрола на листериозата в нашата страна.

Целите на такава Програма са свързани преди всичко с разкриване на действителната заболяемост от листерийна инфекция с разнообразието на клиничните ѝ форми. Вниманието следва да е насочено към рисковите за заболяването състояния: бременност, онкологични и декомпенсирани хронични страдания, различните форми на имуносупресия.

В България се извършва пробонабиране за контрол на листериозата от страна на самите производители за валидиране на собствения контрол, така и от контролните органи. Не можем да оценяваме качеството на взетите проби, но приемаме съмненията на европейските експерти за неспазване на възприетите указания. Добре е да се анализират задълбочено официалните ни данни, да се съпоставят с европейските, да се потърсят резерви за подобряване качеството на този контрол. В тази дейност можем да се доверим изцяло на критичните изводи и препоръки на EFSA в годишните им анализи за 2018 г. Важен момент е поддържането в готовност на лабораторните

звена в системата на БАБХ с възможност за прилагане на съвременните диагностични методи за ранно установяване на замърсени храни. Не коментираме подобни задачи за РЗИ, които са изключени от този контрол

5. Мониторинг на листериозата

Мониторингът над листерийната инфекция има за цел да обхване всички аспекти на епидемиологичната циркулация на *L monocytogenes*. В съвременните условия епизотичния процес не подлежи на контрол поради ограниченото му значение за здравето на животните и за животновъдството. Медицинското значение на листериозата е свързано с тежкото протичане на заболяването и високия леталитет, социалното – с инвалидизацията на преболелите, а икономическото – с разходите за поддържане на системите за контрол над разпространението на *L monocytogenes*.

В предложената рамка за провеждане на такъв мониторинг отделяме внимание на контрола на разпространението на *L monocytogenes* в различни обекти на работната среда в производството и търговията с храни. Той следва да се планира в Системите за самоконтрол на всеки такъв обект и да се извършва системно от държавните структури за контрол в системата на БАБХ. Според нас следва да се обхванат всички екологични ниши, където може да има условия за размножаване на *L monocytogenes*. За тази цел е необходимо обучение на извършващите контрол за да:

- Определят критичните точки за поселване на микроорганизма,
- Средствата и начините за дезинфекция с цел недопускане образуване на биофилм,
- Подходящите технологични решения за потискане растежа на *L monocytogenes* в готовите храни,
- Правилното пробонабиране и изследване за обективизиране на контрола.

Тази част от мониторингът над листериозата подлежи на планиране, провеждане, обезпечаване и оценка от структурите на Министерство на земеделието и горите.

В предлагания от нас модел предвиждаме разработването на три елемента за мониторинг на циркулацията на *L monocytogenes* сред хората, под контрола на Министерство на здравеопазването.

Първият касае повишаване готовността на лечебните заведения за своевременна диагностика и адекватно лечение на болелите от листериоза. Това изисква

провеждането на обучения с лекарите – специалисти по акушерство и гинекология, неврология, терапевтични специалности, инфекциозни болести, микробиолози и епидемиолози. На тези обучения да се представи клиничната интерпретация на разнообразните симптоми на заболяването, както и събирането на епидемиологични данни за връзка с определени храни. Важен елемент в обучението е какви материали могат да се използват за доказване на заболяването, как да се вземат, съхраняват и транспортират. Препоръчително е прецизирането на микробиологичната диагностика и прилагането на по-сигурни методи за културелно и серологично тестване, запознаването на микробиолози и биолози в многобройните микробиологични лаборатории. Лечението на болните в острия стадий става с антибиотици, но възстановителният период след листериен менингит е дълъг и труден. Много от преболедалите менингит новородени се нуждаят от специализирани грижи в целия си живот.

Вторият елемент е свързан с разработване и прилагане на скрининг за рисковите групи, основно жени на възраст 20-40 години с данни за спонтанни аборти и мъртвораждане. Необходимо е микробиолози, имунолози, инфекционисти да се обединят и посочат подходящи тестове за това. Старите серологични реакции са много трудоемки и неспецифични, което ги прави неприложими за целта. Нашето проучване показва, че такива не се прилагат в нашата страна с малки изключения. Следващ етап е популяризирането на новите диагностични методи и интерпретацията на резултатите сред акушер-гинеколозите с оглед подпомагане грижите за бременността на жени с хабитуални аборти.

Отдаваме голямо значение и на здравното образование на хората с акцент към тези с повишен риск – бременни, онкоболни, болни от болести на обмяната и други. У нас липсват каквито и да са информационни материали и научни данни за листериозата. За сметка на това се предлагат некомпетентни препоръки в различни електронни формати, коментари и интерпретации на публични съобщения.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ:

1. Пространственото епидемиологично проучване при листериозата като сапронозна инфекция, предполага изясняване всички аспекти на паразитарния цикъл и произтичащите епидемични проявления, с употребата на комплекс от изследователски методи.

2. Еколого - епидемиологичната характеристика на епидемичният процес при листериозата в съвременните условия има следните характеристики: множествен механизъм на предаване на инфекцията, опосредствана връзка с епизоотичния процес, определящо значение на храната като фактори на заразяване, липса на сезонност и неясна цикличност на епидемичното разпространение.
3. Данните от извършеното пространствено епидемиологично проучване при листериозата в РБългария, показват трайна тенденция за нарастване броя на заболялите от листерийна инфекция, което вероятно се дължи на подобрената клинично-лабораторна диагностика.
4. Инфицирането на хора в млада и средна възраст при относително добро здраве и без предразполагащи за листериоза заболявания, може да обясни липсата на епидемични взривове.
5. Анкетно епидемиологично проучване на хранителните навици и риска от листерийна инфекция при жени в детеродна възраст в РБългария установи, че ограничената консумация от жените на детеродна възраст на предлагани в търговската мрежа готови за консумация рибни продукти, меки сирена и замразени плодове и кълнове, ограничават епидемичния риск от заразяване с *L. monocytogenes*, докато употребата на термично необработено мляко и полуготови за консумация местни продукти носи определен риск от инфициране с листерийна инфекция.
6. Анкетното проучване при жени в детеродна възраст показва резултати определящи минимално значение на листерийната инфекция като причина за спонтанни аборти.
7. Причинителят на листерийната инфекция се съхранява в голям брой хранителни продукти с различен произход и технологична обработка с трайната тенденция за доминиращото значение на риба и рибни продукти, месо и мляко сред рисковите за заразяване с листериоза храни.
8. Медико – социалната тежест на листерийната инфекция, се проявява в тежкото боледуване и висок леталитет; значителните разходи за лечение и рехабилитация и поддръжка на мониторингови системи за контрол над храните за недопускане на пазара на храни, контаминирани с *Listeria monocytogenes*.
9. Надзорът над разпространението на листериозата трябва да обхваща всички съвременни екологоепидемиологични аспекти на циркулацията на *L. monocytogenes*: ранната диагностика на заболялите, своевременната и пълна

регистрация и лечение, подобряване, скрининг на рисковите суровини и готови храни за *L monocytogenes*, контрол над факторите на работната среда, контактни цетрове осигуряващи необходимата информация за производители и търговци на храни, както и за потребителите.

10. Мониторингът над листерийната инфекция се изгражда чрез специализирани управленски и експертни структури за лабораторно изследване на рисковите храни, работната среда, системи за бързо съобщаване на резултатите и предотвратяване разпространението на *Listeria monocytogenes*.
11. Необходимо е създаването на система за подобряване и актуализиране на клиничните знания, микробиологичната диагностика и превенцията на бременните.
12. Наложително е осъвременяване на нормативната уредба и документалната база за активно епидемиологично проучване при листериозата в РБългария, както и допълнителни знания при определени клинични специалности за ранна диагностика.
13. Необходимо е изработването на пространствен епидемиологичен модел на листерийната инфекция за отразяване, анализ и протиепидемично действие при сложните взаимовръзки на елементите на епидемичния процес в пространството и времето.
14. Необходимо е разработване на Национална програма за профилактика и контрол на листериозата от работна група, обхващаща рисковите за заболяването състояния, неинвазивната форма на заболяването и интегрираща системите за мониторинг на разпространението на *L monocytogenes* в различни обекти на работната среда в производството и търговията с храни.
15. От съществено значение за постигането на ефективен епидемиологичен контрол над листериозата сред хората е въвеждането на унифицирана „Карта за епидемиологично проучване на болен от листериоза”, отразяваща спецификата в екологичната епидемиология на листерийната инфекция.

Приноси:

Приноси с оригинален характер:

1. Проучени са и формулирани основните принципни позиции на еколого-епидемиологичната диагностика при листериозата като сапронозна инфекция.

2. Извършено е пространствено еколого-епидемиологично изследване на листерийната инфекция в Р България с анализ на резултатите от епидемиологичните проучвания и са установени съвременните характеристики на епидемичния процес на листериозата.
3. Осъществена е активна епидемиологична диагностика и анализ на всички заболявания с доказан причинител *Listeria monocytogenes* в РБългария за периода 2009-2018г. с определяне на епидемиологичната, клинична и лабораторна характеристика на листерийната инфекция.
4. Разработен е „Пространствен модел на циркулацията на *Listeria monocytogenes*” с акцент върху значението на околната среда и храните за разпространението на причинителя на инфекцията.

Приноси, обогатяващи съществуващите научни знания:

1. Извършен е теоретико-епидемиологичен анализ на екологичните аспекти на циркулацията на причинителя на заболяването с оценка на факторите на производствената среда за преработка и търговия с храни.
2. Разработени са основните екологични аспекти на циркулацията на причинителя на листерийната инфекция в основните звена на паразитарния цикъл.
3. Извършено е активно епидемиологично проучване и анализ на данните от европейската система за бързо съобщаване на храни, контаминирани с *Listeria monocytogenes* за периода 2002-2017 година.
4. Проведено е епидемиологично анкетно проучване сред жени на възраст 20-40 години за хранителните им навици и оценка на риска от заразяване с *Listeria monocytogenes*.

Приноси с научно - приложен характер:

1. Разработена е „Карта за епидемиологично проучване на болен от листериоза”, отразяваща спецификата на проучването при листерийна инфекция която се предлага с цел оптимизиране работата на отделите „Противоепидемичен контрол” в РЗИ.
2. Предложен е модел за епидемиологична диагноза на листерийната инфекция, който да подпомогне клиницистите и подобри диагностиката на заболяването.
3. Разработен е модел за мониторинг на листериозата, обхващащ основните фактори на предаване на заразата и диагностичните аспекти.

4. Представени са насоки и компоненти за формиране на Национална програма за надзор и контрол над листериозата в България.

Научни публикации, свързани с дисертационния труд

Презентирани на научни форуми

1. Клинико-епидемиологично проучване на случаи на листериоза при новородени деца, Станева С., Н.Вълканова, Ю.Кръстева, Е.Радославова, Ц.Паунов, Е.Бозова, Р.Константинов, Л.Ничева,

2. Клинико-епидемиологично проучване на случаи на листериоза при новородени деца, препоръки за хранителния режим на бременни жени за профилактика на листериозата, Станева, С., Поптомова Л, VII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ХРАНЕНЕ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ, Варна - Св. Константин и Елена, 15-17 май 2003 г., одобрена за публикация

3. „Съвременни епидемиолого-географски аспекти на листерийната инфекция в Р.България”, Станева С., Р.Константинов, Ц.Паунов, Сборник с доклади по медицинска география, София, 2015, одобрена за публикация

Публикувани в научни списания

1. Листериоза и бременност, Станева С, Константинов Р, Ковачев Е, Списание «Акушерство и гинекология»бр 5/2018 г, Volume 57 ISSN 0324-0959
2. Еколого-епидемиологични аспекти на Листериозата в България, Станева, Св., Константинов, Р.,Кирчева А, Варненски медицински форум, т. 7, 2018, прил. 2, стр 129
3. Епидемиологични аспекти на листериозата в България 2009-2018 г., Светла М. Станева, Румен П. Константинов, Елияна П. Иванова, списание „Здравна политика и мениджмънт“, бр 2, 2019 г, стр 4