

# Dżuma nadal jedną z najniebezpieczniejszych chorób

Dzisiaj Gliški<sup>1</sup>, Katarzyna Grzegorzczuk<sup>2</sup>

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie<sup>1</sup> oraz „Biowet” Puławy<sup>2</sup>

## Plague – still one of the most fearful diseases

Gliški Z.<sup>1</sup>, Grzegorzczuk K.<sup>2</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin<sup>1</sup>, “Biowet” Puławy<sup>2</sup>

This article aims at the reminding of plague – the acute, infectious, highly fatal disease with the great mortality, caused by *Yersinia pestis*. It is primarily disease of rats and other rodents, dogs and cats, and is usually spread to humans by infected fleas. The common form of plague is the bubonic with characteristic enlargement of lymph nodes – buboes formation. There is also pneumonic plague in humans which can be spread directly from person to person *via* aerosol and septicemic form, without formation of buboes. In septicemic and pneumonic forms the case fatality can reach 100%, if left untreated. *Y. pestis* causes sylvatic plague, the disease of wild rats, ground squirrels, mice, owls, gophers, badgers, rabbits, prairie dogs and chipmunks which serve as reservoir for urban rats. This organism belongs to the category A of extremely dangerous, potential agents of bioterrorism (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). It has been used, or considered for use, as a biologic weapon on several occasions. In recent years, the threat of attacks with biological weapons has substantially grown.

**Keywords:** *Yersinia pestis*, plague, bioterrorism.

Wśród chorób ludzi i zwierząt, które przy braku profilaktyki i leczenia mogą być przyczyną likwidacji wielu gatunków zwierząt, a niektóre mogą spowodować gwałtowny spadek wielkości populacji ludzkiej, jest dżuma (tab. 1). To zakaźna choroba człowieka

wywołana przez *Yersinia pestis* atakującą u człowieka narządy limfatyczne lub płuca. Na dżumę chorują także dzikie gryzonie, zwłaszcza szczury, myszy, nornice, dzikie wiewiórki, susły, bobaki, pieski preriowe, zające i króliki. Mogą chorować także koty i psy, stwarzając tym samym zagrożenie dla człowieka. Gospodarzem przejściowym będącym jednocześnie wektorem zakażenia są pchły tych zwierząt. Dżuma jest nadal nie tylko groźną zoonozą, ale *Yersinia pestis*, czynnik etiologiczny dżumy, jest zaliczany do grupy najgroźniejszych broni biologicznych. Dżuma (czarna śmierć) przez stulecia wywoływała przerażenie i pobudzała ludzką wyobraźnię. W średniowieczu czarna śmierć wywoływała strach z kilku powodów. Epidemie dżumy występowały nagle, cechowały się ogromną zachorowalnością i bardzo wysoką śmiertelnością, choroba z reguły trwała krótko, często umierali nagle ludzie pozornie zdrowi, a stosowane wówczas metody profilaktyki i leczenie nie dawały żadnych efektów. Skutki społeczno-ekonomiczne epidemii czarnej śmierci były ogromne. Ponieważ pojawienie się epidemii dżumy uznawano powszechnie za karę bożą, choroba budziła uzasadniony strach. Pogłębiał go fakt braku znajomości rzeczywistej przyczyny choroby, sposobów jej transmisji, w tym roli szczurów i pcheł w szerzeniu się zarazy. Wprowadzenie w średniowieczu 40-dniowej kwarantanny dla statków z terenów, na których występowała dżuma, przy braku znajomości roli pcheł i szczurów w transmisji *Y. pestis*, nie przynosiło efektów, ponieważ szczury

Tabela 1. Choroby zakaźne stanowiące zagrożenie dla ludzi i zwierząt w XXI w.

CHOROBA	ETIOLOGIA	ZWIERZĘTA	CZŁOWIEK
AIDS	Wirus HIV		+
BORELIOZA	<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	Gryznie, psy, koty, konie, bydło	+
BLISKOWSCHODNI ZESPÓŁ NIEWYDOLNOŚCI ODDECHOWEJ (MERS)	MERS-CoV	Wielbłądy	+
CHYTRIDIOMYCOSIS	<i>Batrachochytrium dendrobatidis</i>	Płazy	
CHOLERA	<i>Vibrio cholerae</i>		+
CHOROBA PTASIA	<i>Chlamydomydia psittaci</i>	Ptaki	+
DŻUMA	<i>Yersinia pestis</i>	Szczur, pieski piaskowe, wiewiórki	+
EBOLA	<i>Ebola virus</i>		+
GORĄCZKA ZACHODNIEGO NILU	<i>West Nile virus</i>	Ptaki, koń	+
GRUŹLICA	<i>Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium</i>	Zwierzęta domowe, zwierzęta dzikie, ptaki	+
GRYPA	Wysoce zakaźne wirusy grypy	Ptaki	+
KOLIBAKTERIOZA	Głównie <i>Escherichia coli</i> O157:H7	Zwierzęta domowe i dzikie	+
MALARIA	<i>Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale</i>		+
MALARIA	<i>Plasmodium knowlesi</i>	Małpa	+
NIPAH	<i>Paramyxovirus Nipah</i>	Świnia	+
WĄGLIK	<i>Bacillus anthracis</i>	Bydło, owce, kozy, konie	+
WŚCIEKLIZNA	<i>Lyssavirus</i>	Zwierzęta ciepłokrwiste	+
ZESPÓŁ CIĘŻKIEJ OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI ODDECHOWEJ (SARS)	Wirus SARS	Paguma chińska	+
ZIKA	<i>Flavivirus Zika</i>		+
ŻÓŁTA GORĄCZKA	<i>Flavivirus</i>	Małpy, torbacze	+

łatwo przedostawały się ze statków na ląd po cumach. Rola *Y. pestis* w dżumie opisali dopiero w 1894 r. Yersin i Kitasato podczas epidemii tej choroby w Hongkongu (1). Znacznie później poznano rolę pcheł jako wektorów *Y. pestis*, ustalono rezerwuar zarazka, jakim są w Azji i wschodniej Europie susły i świstaki, w Afryce myszowate, w Ameryce dzikie świnki morskie, pieski preriowe i wiewiórki. W Ameryce Północnej na dżumę zaczęły chorować dzikie zwierzęta około 1900 r. Na niektórych terenach zlikwidowała ona 90% piesków preriowych i silnie obniżyła populację dzikich fretek. Krążenie *Y. pestis* w populacji gryzoni i dzikich antylop wskazuje także na możliwość istnienia stanu bezobjawowego nosicielstwa tego zarazka.

Do czasu wyjaśnienia roli pcheł w przenoszeniu dżumy i wynalezienia skutecznych chemioterapeutyków czarna śmierć wywoływała największe epidemie. Pomimo tego niebezpieczeństwo zachorowania na dżumę nadal istnieje z powodu utrzymywania się enzootycznych ognisk dżumy. Corocznie Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) notuje od 1000 do 3000 udokumentowanych przypadków dżumy u ludzi, a w endemicznej dżumy w Indiach w 1994 r. poniosło śmierć 10 milionów ludzi (2).

### Rys historyczny i epidemiologia

Czarna śmierć miała charakter pandemii, która spowodowała w średniowieczu ogromną depopulację mieszkańców Azji i Europy oraz stała się przyczyną masowych

mordów na Żydach, którym przypisywano rolę sprawców choroby (2, 3). Pierwszą pandemią dżumy w Europie była „dżuma Justyniana” w latach 541–543, która została zawleczona z Egiptu na obszary Morza Śródziemnego. Następną wielką pandemią czarnej śmierci zanotowano w Europie w 1347 r. Spowodowała ona w ciągu 6 lat śmierć około 40–50% ludności ówczesnej Europy. Jej skutki były tak ogromne, że populacja ludzi wróciła do wielkości sprzed pandemii dopiero po około 200 latach. Po tej pandemii pojawiały się kilkakrotnie nowe fale epidemii dżumy i ostatnia wielka epidemia wystąpiła w Londynie w latach 1665–1666. Od tego czasu w Europie notuje się rzadko i tylko niewielkie ogniska dżumy.

Do Europy, oprócz dżumy Justyniana, choroba została zawleczona z Azji, z terenów usytuowanych w okolicach Astrachania. Zmiany klimatyczne na obszarze Azji, zapoczątkowane w rejonie Morza Kaspijskiego, spowodowały, że *Y. pestis*, której rezerwuarem w Chinach Północno-Wschodnich były świstaki i długoogoniaste ziemne wiewiórki, rozprzestrzeniła się zarówno drogą lądową, jak i za pośrednictwem transportu morskiego w Azji i Europie w latach 1346–1353. Trzy wielkie epidemie dżumy wystąpiły w Chinach, pierwsza w 1331 r., a w 1347 r. epidemia dżumy dotknęła Konstantynopol (4).

Dzięki badaniom z wykorzystaniem technik molekularnych obecnie ustalono, że epidemie czarnej śmierci rzeczywiście wywoływała *Y. pestis*. Ustalono też, dzięki badaniom archeologii genetycznej wykorzystującej test

PCR i materiał genetyczny *Y. pestis* pochodzącej z zębodołów 76 ludzi zmarłych na dżumę w Europie (Anglia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia) w XIV–XVII w., istnienie dwóch fal epidemii dżumy, które były spowodowane przez różne warianty *Y. pestis*. Pierwsza fala dżumy miała źródło w Marsylii w grudniu 1347 r., w ciągu dwu lat rozprzestrzeniła się we Francji i na wiosnę 1349 r. zaatakowała Anglię. Genotyp, który rozprzestrzenił się z Bergen, występował w Niderlandach i różnił się od występującego w Brytanii i we Francji. Druga fala dżumy miała swoje źródło w Norwegii lub miastach hanzeatyckich (5, 6). Okazało się też, że aDNA (ancient DNA) *Y. pestis* ze szkieletów ludzi, których dotknęła epidemia dżumy w XVI w. w Anglii, jest prawie identyczne z DNA szczepów pałeczki dżumy izolowanej na Madagaskarze w 2013 r. (7). W oparciu o analizę aDNA oraz molekularnych markerów (glpD, napA, 16 SNPs) odtworzono drzewo filogenetyczne *Y. pestis* z trzema głównymi ramionami 0, 1 i 2 (8). Ustalono też, że *Y. pestis* wyewoluowała w ciągu ostatnich 15–20 tys. lat z *Y. pseudotuberculosis*.

Obecnie zachorowania ludzi na dżumę notuje się na Madagaskarze, gdzie w 2017 r. zanotowano 217 przypadków głównie dżumy dymienicznej na terenach wiejskich oraz ostrej dżumy płucnej w miastach (2). Dżuma występuje w zachodnich stanach USA, najczęściej w postaci dżumy płucnej, oraz w Peru, Chinach, Kongo, Algierii, Malawi, Indiach, Zambii, a endemicznie w Kongo i Peru (11). Zwierzęta chorują na dżumę w USA, Boliwii, Brazylii, Afryce, Arabii Saudyjskiej, Kenii, Tanzanii, Mozambiku, Afryce Płd., Iranie, Rosji, Kazachstanie, Uzbekistanie, Turkmenistanie, Mongolii, Birnie, Wietnamie, Chinach, Indonezji i na Madagaskarze.

Istnieją kontrowersje odnośnie do przyczyn ustąpienia pandemii dżumy w Europie. Czy głównie było ono spowodowane modyfikacjami genotypu *Y. pestis* lub czy należy je przypisać zmianom, które zaszły w układzie immunologicznym człowieka, a może decydującą rolę odegrał postęp w zakresie higieny oraz szybkie wykrywanie choroby i nowe możliwości terapeutyczne (12). Można domniemywać, że przy masowych zachorowaniach na dżumę przeżywały osoby genetycznie mniej podatne za zachorowanie oraz ozdrowieńcy. Być może w miarę upływu czasu efektem kontaktów *Y. pestis* z takimi osobami był skok antygenowy (genetic shift) lub przesunięcie antygenowe (antigenic draft) i pojawienie się mało zjadliwych szczepów zarazka (13). Zauważono bowiem, że kolejne fale dżumy cechowały się mniejszą zachorowalnością i niższą śmiertelnością. Drzewo filogenetyczne *Y. pestis* jednoznacznie wskazuje przy tym, że szczepy, które spowodowały dżumę Justyniana, nie odpowiadały za kolejne fale choroby. Kolejne zachorowania były wywołane przez rody (lineages) *Y. pestis* krążące w populacjach dzikich gryzoni. Rody *Y. pestis* odpowiedzialne za epidemie dżumy 800 lat później powstały niezależnie od siebie i pochodzą od gryzoni. Dzikie gryzonie są ważnym rezerwuarem rodów pałeczki dżumy patogennej dla człowieka (14).

W epidemiach chorób zakaźnych ma miejsce ciągła selekcja patogenu w celu uniknięcia lub osłabienia kontroli immunologicznej ze strony gospodarza, z drugiej strony istnieje naturalna selekcja mniej podatnych

gospodarzy na zakażenia, chorobę i zejście śmiertelne. Być może rody *Y. pestis*, które były przyczyną dżumy Justyniana, wyginęły z powodu braku wrażliwych na zakażenie ludzi dzięki mutacjom w kierunku odporności lub z powodu selekcji ludzi o istniejących wariantach genomu warunkujących odporność na *Y. pestis*. Zmiany mogły dotyczyć grup genów odpowiedzialnych za klastery genów receptorów Toll-podobnych (cluster TLR genes) zaangażowanych w rozpoznaniu immunologicznym i likwidacji patogenów (15, 16). Jednakże ze względu na istnienie dużych zmienności genetycznych w populacji ludzkiej trudno badać zjawiska selekcji naturalnej. Badanie komórek ludzi z wariantami genów TLR eksponowanych na *Y. pestis* lub *Y. paratuberculosis* umożliwiło wykrycie różnic w odpowiedzi immunologicznej w porównaniu z ludźmi bez wariantów genów TLR. *Yersinia pestis* w dużym stopniu wpływała więc na ewolucję tych genów odporności (17).

### Właściwości *Yersinia pestis*

*Yersinia pestis* (Enterobacteriaceae) jest drobną Gram-ujemną pałeczką barwiącą się dwubiegunowo. Ten obligatoryjny śródkomórkowy patogen jest trudny do hodowli w warunkach laboratoryjnych. Jej naturalnym siedliskiem są zwierzęta, głównie gryzonie, szczury i pieski preriowe. Ale *Y. pestis* stwierdza się też u kotów i antylop. *Yersinia pestis* jest wrażliwa na powszechnie stosowane środki odkażające i promienie słoneczne. Optymalna temperatura jej wzrostu wynosi 28–37°C. W zwłokach zwierząt padłych w ziemie przeżywa do 6 miesięcy, latem miesiąc, a w wodzie do 3 tygodni. Szczepy *Y. pestis* różnią się strukturą antygenową i zjadliwością. Szczepy głównego podgatunku *Y. pestis* subsp. *pestis* nie fermentują ramnozji, zwykle cechują się wysoką zjadliwością dla ludzi i świń morskich. Są one odpowiedzialne za wszystkie światowe pandemie dżumy. Natomiast szczepy, które odpowiadały za dżumę w średniowieczu w Azji były ramnozji-dodatnie, słabo zjadliwe lub niezjadliwe dla świń morskich, a dżuma przez nie wywołana z reguły nie była śmiertelna i nie występowała transmisja zarazka z człowieka na człowieka, jak to ma miejsce w przypadku bardzo zjadliwych szczepów *Y. pestis* (18).

Spośród trzech znanych podgatunków *Y. pestis* określono sekwencje zasad dla genomu szczepu KIM (biovar *Y. pestis medievalis*), który wywołuje postać dymieniczną i płucną dżumy oraz CO92 (biovar *Y. pestis orientalis*). Pojedynczy kolisty chromosom szczepu KIM składa się z 4,600,755 bp, szczepu CO92 z 4,653,728. KIM i CO92 posiadają trzy plazmidy: pMT1, pCD1 i pPCP1 odpowiednio o masie 96,2 kb, 70,3 kb i 9,6 kb. pMT1 koduje fosfolipazę D niezbędną pałeczce dżumy do transmisji przez pchłę (19). pPCP1 jest aktywatorem plazmidny w organizmie człowieka, co ma istotne znaczenie w patogenezie dżumy płucnej (20). Plazmidy łączące z wyspami patogenności (HPI) odpowiadają za patogenność pałeczki dżumy, warunkują jej inwazyjność, adhezję i transfer białka patogenu do komórki gospodarza, a także odpowiadają za wiązanie przez pałeczkę dżumy żelaza z erytrocytów. W szczepie CO92 zidentyfikowano 4012 genów kodujących białka i 150 pseudogenów (21). Ciekawie przedstawiają się

wyniki rybotypowania szczepów *Y. pestis* izolowanych na Madagaskarze. Szczepy izolowane przed 1982 r. należą do rybotypu B, izolowane zaś po 1982 r. zaliczają się do rybotypów R, Q i T (22).

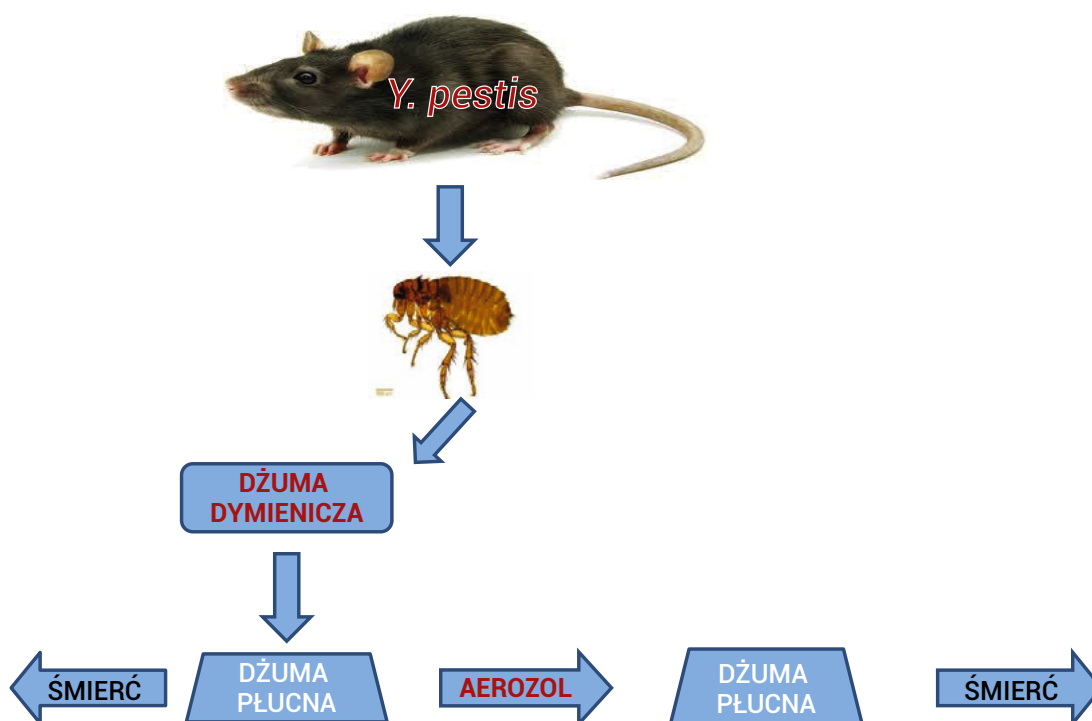
Zjadliwość pałeczki dżumy jest związana z antygenem otoczkowym F1 i antygenem V (białko Lcr V), których ekspresja ma miejsce w temperaturze powyżej 37°C. To tłumaczy fakt, że *Y. pestis* nie jest chorobotwórcza dla pcheł – wektorów zarazka, ponieważ temperatura ciała pchły wynosi około 25°C. Białko LcrV odpowiada za translokację (23) cytotoksycznych efektorowych białek bakterii do cytozolu komórek gospodarza (24). Usytuowany na błonie cytoplazmatycznej *Y. pestis* Yop odpowiada za adhezję do komórki zakażonych organizmów i tworzy pory w błonie komórek eukariotycznych, jest przy tym silnym immunomodulatorem (25).

Czynniki chorobotwórczości dostarczane są do komórki gospodarza za pomocą aparatu sekrecji typu III (type III secretion systems, TTSS) będącego konserwatywną molekularną strukturą wielobiałkową biorącą początek w błonie cytoplazmatycznej *Y. pestis* oraz wystającą ponad błonę zewnętrzną ściany komórkowej. Przez TTSS są dostarczane do komórki białka efektorowe kodowane w odrębnych regionach chromosomu w miejscach określonych jako wyspy patogenności (HPI). U *Y. pestis* zachodzi translokacja do cytozolu zewnętrznych białek Yop ukierunkowanych na uszkodzenie cytoszkieletu aktynowego i niszczenie maszynerii fagocytyzującej zakażonej komórki oraz na tłumienie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej poprzez działanie na ważne szlaki sygnałowe, dzięki czemu zarazek może przeżyć (26). Białka penetrujące komórkę (CPPs) mogą samodzielnie przenikać przez błonę komórkową (27). Dzięki mechanizmowi TTSS, kinazie A (Ypk A), białkowej fosfatazie tyrozynowej H (YopH), YopB i YopD *Y. pestis* nie jest fagocytowana przez makrofagi gospodarza. LcrV i F1 otoczki są

więc głównymi antygenami ochronnymi *Y. pestis* (28, 29). Antygen otoczkowy Caf1 jest białkiem o strukturze  $\beta$ , którego postać polimeryczna jest stabilna. Jego dimer Caf1 jest adhezyną reagującą z receptorem IL-1 makrofagów i komórek nabłonkowych oraz odgrywa ważną rolę w dżumie płucnej (30).

### Transmisja *Y. pestis* i patogeneza choroby

Naturalnym źródłem zakażenia *Y. pestis*, a także najważniejszym rezerwuarem zarazka jest w Europie szczer śniady (*Rattus norvegicus*), w USA świstak i piesek prziowy, natomiast w Azji Środkowej myszokoczek, rzadziej źródłem zakażenia są myszy, nornice dzikie wiewiórki, susły, bobaki, zające i króliki (31). Na dżumę mogą też chorować koty i psy, stwarzając tym samym zagrożenie dla człowieka. Gospodarzem przejściowym i będącym jednocześnie wektorem *Y. pestis* są pchły tych zwierząt (32). *Y. pestis* nie żyje w równowadze z pchłą, która jest gospodarzem, a także wektorem zarazka, może bowiem spowodować śmierć zakażonej pchły. Pchła zakaża się i staje się wektorem *Y. pestis* wtedy, gdy liczba pałeczek dżumy w krwi gryzoni przekracza  $10^6$ /ml (33). W patogenności *Y. pestis* dla pchły najważniejszą rolę odgrywa czynnik Hms oraz toksyna mysia (Ymt, Yersinia murine toxin) będąca białkiem cytoplazmatycznym o aktywności fosfolipazy D (34). W postaci dymienicznej choroby źródłem zakażenia dla człowieka są chore gryzonie, a wektorem *Y. pestis* jest pchła *Xenopsylla cheopis* (ryc. 1). Zarazek pobrany przez pchłę z krwią zakażonego zwierzęcia namnaża się w jelicie pchły, powodując powstanie skrzepu blokującego pobranie następnych porcji krwi. Podczas ponownej próby napicia się krwią, pchła wyrzuca skrzep krwi wraz z namnożonymi bakteriami do krwiobiegu zwierzęcia lub człowieka. Zarazek namnaża się w regionalnych węzłach chłonnych i rozwija się postać dymienicza dżumy, którą cechują bolesne



Ryc. 1.  
Transfer *Y. pestis*  
i zejście dżumy  
u człowieka

obręki szyjnych, pachowych lub pachwinowych węzłów chłonnych. Pałeczki dżumy z zajętych węzłów chłonnych mogą przenikać do krwi, wywoływać posocznice i kolonizować płuca. Wtedy rozwija się wtórna dżuma płucna lub postać posocznicowa prowadząca do zgonu w następstwie wstrząsu septycznego. Natomiast w pierwotnej postaci dżumy płucnej źródłem zakażenia jest człowiek chory na pierwotną lub wtórną dżumę płucną, a zakażenie szerzy się drogą kropelkową, a nie za pośrednictwem pcheł (35, 36). Pierwotnej dżumie płucnej nie towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych. Zakażenie może też nastąpić po kontakcie ze środowiskiem, narządami martwych gryzoni i ludzi zmarłych na dżumę.

W patogenezie dżumy najważniejsze znaczenie odgrywa supresja i unikanie przez *Y. pestis* odpowiedzi immunologicznej, głównie fagocytozy i odpowiedzi humoralnej związanej z przeciwciałami, dzięki czemu zakażenie może się szerzyć w organizmie. Aktywator plazminy produkowany przez pałeczki dżumy jest ważnym czynnikiem zjadliwości w pierwotnej dżumie płucnej ponieważ przez niszczenie zakrzepów umożliwia ich szerzenie się w organizmie (20). Antyfagocytarnym działaniem cechuje się antygeny Caf1 (antygen otoczki) i antygen V pałeczki dżumy produkowane w temperaturze ciała człowieka. Dzięki systemowi TTSS *Y. pestis* inicjuje cytolizę, tworząc pory w błonach komórkowych gospodarza, oraz wprowadza białka powierzchniowe YopO, YopH, YopM, YopT, YopJ do komórek układu odpornościowego, powodując zaburzenie fagocytozy i komórkowych szlaków sygnałowych przez hamowanie uwalniania niektórych typów cytokin (37). YopH umożliwia pałeczce dżumy uniknięcie fagocytozy dzięki defosforylacji p130Cas w makrofagach, wiązanie się z p85 3 – kinazy fosfoinozytydu, białkami adaptorowymi Gab1 i Gab2, i Vav guanine nucleotide exchange factor (38). Yop E i Yop T, hamując cytolizę spowodowaną przez YopB/D, równocześnie zapobiegają stymulacji układu immunologicznego przez uwolnione składniki komórki (39). YopJ i YopO hamują fagocytozę, powodują agregację płytek krwi i odpowiadają za indukowanie apoptozy makrofagów (40, 41). W patogenezie pierwotnej dżumy płucnej oprócz aktywatora plazminy ważną rolę odgrywa antygen otoczki Caf1 pałeczki dżumy o masie 15,5 kDa. Dimer Caf1 wchodzi w interakcje z receptorami IL-1 makrofagów i komórek nabłonkowych człowieka i hamuje fagocytozę (28). Lipopolisacharyd *Y. pestis* inicjuje odczyn zapalny prowadzący do szoku septycznego (42).

### Charakterystyka kliniczna dżumy u człowieka

W typowym przebiegu dżumy okres wylegania choroby wynosi 2–10 dni, wyjątkowo trwa kilka godzin. Pojawiają się dreszcze, gorączka, bóle głowy, nudności i wymioty, bóle brzucha, spadek łaknienia, czasem biegunka, nawet z obecnością krwi w kale, i wybroczyny. Nadal wyróżnia się dwie podstawowe postaci choroby: dżumę dymieniczną (gruczołową) która występuje u 75–97% chorych i dżumę płucną występującą u około 14% chorych. Dżumę dymieniczną cechuje zazwyczaj ostry przebieg z wysoką gorączką, powiększeniem, bolesnością i zropieniem węzłów chłonnych,

głównie pachwinowych, rzadziej pachowych i szyjnych. Na skórze mogą pojawiać się wybroczyny, niekiedy wylewy krwawe. Zejściem choroby jest wyleczenie lub u około 20% chorych posocznica kończąca się śmiercią. Rzadko występuje postać poronna dżumy dymienicznej.

Dżuma płucna jest ciężką postacią choroby. W dżumie płucnej, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, występuje ostre zapalenie płuc cechujące się dusznością, sinicą, kaszlem z obfitą płwociną z domieszką krwi i objawami nerwowymi. Pierwotna postać dżumy płucnej jest jedną z najbardziej zaraźliwych chorób człowieka. Pacjenci umierają w pierwotnej dżumie płucnej w ciągu 1–6 dni, a śmiertelność dochodzi do 75%. Postać posocznicowa przebiega wśród objawów wstrząsu septycznego. Na zapalenie opon mózgowych na tle zakażenia *Y. pestis* choruje około 10% pacjentów (2, 43).

### Dżuma u zwierząt

Wiele gatunków zwierząt jest nośnikiem *Y. pestis*, głównie szczury, myszy, wiewiórki, pieski preriowe, pręgowce amerykańskie, także koty i psy, z owadów pchły i wszy. Rzadszym źródłem zakażenia dżumą są dzikie króliki, nornice i dzikie zwierzęta mięsożerne, które zakażają się dżumą od dzikich gryzoni. U chorych zwierząt brak objawów swoistych. Przebieg choroby i objawy są uzależnione od wrażliwości danego gatunku na zakażenie przez *Y. pestis* i dróg transmisji zarazki. Koty np. są najbardziej wrażliwe na zakażenie. Zwierzęta mogą chorować na postać gruczołową, płucną i posocznicową. U jeleni opisano ocną postać dżumy w formie zapalenia spojówek i rogówki lub zapalenia całej gałki ocznej. Postać gruczołową u zwierząt cechują: utrata apetytu, depresja, spadek masy ciała, powiększenie i ropne przetoki węzłów chłonnych w miejscu zakażenia (u kotów podżuchwowe węzły chłonne), martwicze zapalenie migdałków i owrzodzenie. W posocznicy występują: gorączka, osłabienie, czasem biegunka, wymioty i zaburzenia w krążeniu, szok lub tworzą się skrzepy w naczyniach krwionośnych. Natomiast w postaci płucnej dżumy oprócz objawów obserwowanych w postaci posocznicowej choroby dodatkowo występuje zapalenie płuc i kaszel (44, 45).

### Rozpoznanie

Objawy kliniczne dżumy są dość charakterystyczne w postaci dymienicznej i płucnej. Podejrzenie choroby wymaga potwierdzenia badaniem laboratoryjnym, które obejmuje badanie bakteriologiczne (ogłądanie preparatów barwionych, posiewy, zakażanie zwierząt laboratoryjnych) wymazów gardła, płwociny, treści dymienic. To badanie cechuje się bardzo wysoką czułością, wyniki uzyskuje się po 2–3 dniach. Identyfikację zarazki metodą PCR charakteryzuje wysoka swoistość (46). W badaniach serologicznych jest zalecany test cELISA i odczyn immunofluorescencji. Immunofluorescencja aspiratu dymienic i płwociny jest testem wysoce swoistym, a wyniki uzyskuje się już po kilku minutach (47). Test cELISA na obecność antygeny F1 pałeczki dżumy w aspiracie dymienic jest metodą bardzo czułą i swoistą, wynik uzyskuje się w ciągu kilku

godzin (48). W rozpoznaniu różnicowym u człowieka należy uwzględnić: ziarnicę weneryczną, syfilis, tularemie, chorobę kociego pazura, zakażenie pałeczkami *Salmonella* i zakażenie pałeczkami *Shigella*. Powszechnie w diagnostyce w Ameryce i Azji stosuje się szybki test wskaźnikowy (RDT rapid dipstick test) (49).

## Zapobieganie chorobie i zwalczanie jej

Profilaktyka wymaga uruchomienia działań w celu ograniczenia lub zniszczenia źródeł zakażenia i przecięcia dróg szerzenia się choroby. Te cele są realizowane przez ścisłą izolację chorych, niszczenie pcheł, dezynfekcję oraz szczepienie osób z grup wysokiego ryzyka zakażenia. W Polsce dżuma jest objęta ustawą o zwalczaniu chorób zakaźnych ludzi (50). W leczeniu są skuteczne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe i aminoglikozydowe, tetracykliny, chloramfenikol, fluorochinolony. Duży odsetek izolatów *Y. pestis* jest odporny na kolistynę, polimyksynę B i makrolidy (51).

Oprócz szczepienia przeciwko dżumie ludzi z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania istnieje konieczność szczepienia większych populacji ludzi w przypadku zagrożenia bioterrorystycznego. Pałeczka dżumy znajduje się w grupie A najgroźniejszych broni biologicznych, łącznie z *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, toksyną *Clostridium botulinum*, wirusem ospy prawdziwej i wirusami gorączek krwotocznych (Ebola, Marburg, Lassa, Machupo). W USA na terenach endemicznego występowania dżumy szczepi się pieski preriowe peroralnie szczepionką wektorową, w podobny sposób, jak lisy w Europie szczepi się przeciw wściekliźnie (52, 53).

Stosowana u ludzi w Rosji i Azji od ponad 70 lat żywa atenuowana szczepionka przeciwko dżumie EV NIEG cechuje się dużą skutecznością. Pod koniec lat 70. XX w. podjęto przynoszące sukcesy badania nad wysoce immunogennymi i równocześnie bezpiecznymi szczepionkami z wykorzystaniem technik inżynierii molekularnej (54). Opracowano liczne szczepionki, np. szczepionkę rekombinowaną USP (55), rekombinowaną podjednostkową szczepionkę indukującą produkcję przeciwciał dla antygeny odczkowego F1 i czynnika wirulencji LcrV pałeczki dżumy, żywą szczepionkę wektorową do stosowania doustnego (56). Pomimo zadowalających efektów WHO zaleca ograniczenie szczepień do grupy wysokiego ryzyka, którą tworzy personel laboratoriów badających dżumę i lekarze medycyny i weterynarii narażeni na zakażenie przez *Y. pestis*.

## Piśmiennictwo

1. Yersin A.: Bubonic plague in Hong Kong. 1894. *Rev. Med. Suis.* 1994, **114**, 393–395.
2. WHO: Plague. 2017. <http://WHO.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/plague>.
3. McCormicks M.: Rats, communications, and plague: toward an ecological history. *J. Interdiscipl. Hist.* 2003, **34**, 1–25.
4. Sussman G.D.: Was the black death in India and China. *Bull. Hist. Med.* 2011, **85**, 319–355.
5. Raoult D., Aboudharam G., Crubézy E., Larrouy G., Ludes B., Drancourt M.: Molecular identification by "suicide PCR" of *Yersinia pestis* as the agent of medieval Black Death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, **97**, 12800–12803.
6. Drancourt M., Aboudharam G., Signoli M., Dutour O., Raoult D.: Detection of 400-year-old *Yersinia pestis* DNA in human dental pulp: an approach to the diagnosis of ancient septicemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, **95**, 12637–12640.
7. Haensch S., Bianucci R., Signoli M., Rajerison M., Schultz M., Kacki S., Vermunt M., Weston D.A., Hurst D.: Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the black death. *PLoS Pathogens*. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001134>
8. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Amy J., Vogler A.J., Vagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francois V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Linder L.E., Carniel E., Keim P.: Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, **101**, 17837–17842.
9. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyole A., Carniel E.: *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, **96**, 14043–14048.
10. Haak W., Forster P., Bramanti B., Matsumura S., Brandt G., Tanzer M., Viliems R., Renfrew C., Gronenborn D., Alt K.W., Burger J.: Ancient DNA from the first European farmers in 7500-year-old Neolithic sites. *Science* 2005, **310**, 1016–1018.
11. WHO: Plague. <http://www.who.int/csr/disease/plague/Plague-map-2016.pdf?ua=1>.
12. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L. A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu W., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang Y.: Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, **110**, 577–582.
13. Bos K.I., Schuenemann V.J., Golding G.B., Burbano H.A., Waglechner N., Coombes B.K., McPhee J.B., de Witte S.N., Meyer M., Schmedes S., Wood J., Earn D.J.D., Herring D.A., Bauer P., Poinar H.N., Krause J.: A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the black death. *Nature* 2011, **478**, 506–510.
14. Drancourt M., Raoult D.: Molecular history of plague. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016, **22**, 911–915.
15. Veltkamp M., van Moorsel C.H., Rijkers G.T., Ruven H.J., Grutters J.C.: Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1-TLR6) influences disease course in rickettsiosis. *Tissue Antigens* 2012, **79**, 25–32.
16. Laayouni H., Oosting M., Luisi P., Ioana M., Alonso S., Ricaño-Ponce I., Trynka G., Zhernakova A., Plantinga T.S., Cheng S.C., van der Meer J.W., Popp R., Sood A., Thelma B.K., Wijmenga C., Joosten L.A., Bertranpetit J., Netea M.G.: Convergent evolution in European and Roma populations reveals pressure exerted by plague on Toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, **111**, 2668–2673.
17. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsall D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., Dewitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H.: *Yersinia pestis* and the Plague of Justinian, 541–543, AD: A genomic analysis. *Lancet Infect.* 2014, **14**, 319–326.
18. Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R.: Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. *Microbes Infect.* 2004, **6**, 1226–1234.
19. Hinnebusch B.J., Rudolph A.E., Cherepanov P., Dixon J.E., Schwan T.G., Forsberg A.: Role of *Yersinia murine* toxin in survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector. *Science* 2002, **296**, 733–735.
20. Latham W.W., Price P.A., Miller V.L., Goldman W.E.: A plasminogen-activating protease specifically controls the development of primary pneumonic plague. *Science* 2007, **315**, 509–513.
21. Deng W., Burland V., Plunkett G., Boutin A., Mayhew G.F., Liss P., Perna N.T., Rose D.J., Mau B., Zhou S., Schwartz D.C., Fetherston J.D., Lindler L.E., Brubaker R.R., Plano G.V., Straley S.C., McDonough K.A., Nilles M.L., Matson J.S., Blattner F.R., Perry R.D.: Genome sequence of *Yersinia pestis* KIM. *J. Bact.* 184, 4601–4611.
22. Guiyole A., Rasoamanana B., Buchrieser C., Michel P., Chanteau S., Carniel E.: Recent emergence of new variants of *Yersinia pestis* in Madagascar. *J. Clin. Microbiol.* 1997, **35**, 2826–2833.
23. Ramamurthi K.S., Schneewind O.: Type III protein secretion in *Yersinia* species. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2002, **18**, 107–133.
24. Derewenda U., Mateja A., Devedjiev Y., Rutzahn K.M., Evdokimov A.G., Derewenda Z.S.: The structure of *Yersinia pestis* V-antigen, an essential virulence factor and mediator of immunity against plague. *Structure* 2004, **12**, 301–306.
25. Holmstrom A., Olsson J., Cherepanov P., Maier E., Nordfelth R., Pettersson J., Benz R., Wolf-Watz H., and Forsberg A.: LcrV is a channel size-determining component of the Yop effector translocation of *Yersinia*. *Mol. Microbiol.* 2001, **39**, 620–632.
26. Trosky J.E., Liverman A.D., Orth K.: *Yersinia* outer proteins: Yops. *Cell Microbiol.* 2008, **10**, 557–565.

27. Grabowski B., Schmidt M.A., Rüter C.: Immunomodulatory Yersinia outer proteins (Yops)-useful tools for bacteria and humans alike. *Virulence* 2017, **8**, 1124–1147.
28. Abramov V.M., Vasiliev A.M., Khlebnikov V.S., Vasilenko R.N., Kulikova N.L., Kosarev I.V., Ishchenko A.T., Gillespie J.R., Millett I.S., Fink A.L., Uversky V.N.: Structural and functional properties of Yersinia pestis Caf1 capsular antigen and their possible role in fulminant development of primary pneumonic plague. *J. Proteome Res.* 2002, **1**, 307–315.
29. Quenee L.E., Schneewind O.: Plague vaccines and the molecular basis of immunity against Yersinia pestis. *Hum. Vaccin* 2009, **5**, 817–823.
30. Zauberman A., Cohen S., Levy Y., Halperin G., Lazar S., Velan B., Shafferman A., Flashner Y., Mamroud E.: Neutralization of Yersinia pestis-mediated macrophage cytotoxicity by anti-LcrV antibodies and its correlation with protective immunity in a mouse model of bubonic plague. *Vaccine* 2008, **26**, 1616–1625.
31. Chomel B.B., Jay M.T., Smith C.R., Kass P.H., Ryan C.P., Barrett L.R.: Serological surveillance of plague in dogs and cats. California, 1979–1991. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1994, **17**, 111–123.
32. Zhou D., Han Y., Yang R.: Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence and etiology. *Microbes Infect.* 2006, **8**, 273–284.
33. Perry R.D.: A Plague of fleas—survival and transmission of Yersinia pestis. *Features* 2003, **69**, 336–340.
34. Hinnebusch B.J., Fischer E.R., Schwan T.G.: Evaluation of the role of the Yersinia pestis plasminogen activator and other plasmid-encoded factors in temperature-dependent blockage of the flea. *J. Infect. Dis.* 1998, **178**, 1406–1415.
35. Perry R.D., Fetherston J.D.: Yersinia pestis – etiologic agent of plague. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, **10**, 35–66.
36. WHO: Plague. *Fact Sheets*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/>.
37. Viboud G.I., Bliska J.B.: Yersinia outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005, **59**, 69–89.
38. De la Puerta M.L., Trinidad A.G., del Carmen Rodriguez M., Bogetz J., Sánchez Caspo M., Mustelin T., Alonso A., Bayón Y.: Characterization of new substrates targeted by Yersinia tyrosine phosphatase Yop H. *PLoS ONE*. 4 (2): e4431.
39. Mejia E., Bliska J.B., Viboud G.I.: Yersinia controls type III effector delivery into host cells by modulation of Rho activity. *PLoS ONE*. 4 (2): e4431.
40. Park H., Teja K., O’Shea J.J., Siegel R.M.: The Yersinia effector protein YpkA induces apoptosis independently of action depolymerization. *J. Immunol.* 2007, **178**, 6426–6434.
41. Mittal R., Peak-Chew S.Y., Sade R.S., Vallis Y., McMahon H.T.: The acetyltransferase activity of the bacterial toxin YopJ of Yersinia is activated by eukaryotic host cell inositol hexakisphosphate. *J. Biol. Chem.* 2010, **285**, 19927–19934.
42. Li B., Young R.: Interaction between Yersinia pestis and the host immune system. *Infect. Immun.* 2008, **76**, 1804–1827.
43. Minnesota Dep. Health: Plague. *Bioterrorism Factsheet* 9/11/2006, <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/plague/plague.html>.
44. Rust J.H. Jr., Cavanaugh D.C., O’Shida R., Marshall J.D. Jr.: The role of domestic animals in the epidemiology of plague. I. Experimental infection of dogs and cats. *J. Infect. Dis.* 1971, **124**, 522–526.
45. Butler T.: Plague into the 21<sup>st</sup> Century. *Clin. Infect. Dis.* 2009, **49**, 736–742.
46. Rahalison L., Vololonirina E., Ratitohoraina M., Chanteau S.: Diagnosis of bubonic plague by PCR in Madagascar under field conditions. *J. Clin. Microbiol.* 2000, **38**, 260–263.
47. Chu M.C.: Laboratory manual for plague diagnostics tests. CDC, WHO, Geneva, 2000.
48. Chanteau S., Rahalison L., Ratitohoraina M.: Early diagnosis of bubonic plague using F1 antigen capture ELISA assay and rapid immunogold dipstick. *Int. J. Med. Microbiol.* 2000, **290**, 279–283.
49. Bianucci R., Rahalison L., Ferroglio E., Massa E.R., Signoli M.: A Rapid diagnostics test for plague detects Yersinia pestis F1 antigen in ancient human Romains. *C.R. Biol.* 2007, **330**, 747–754.
50. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008, nr 234, poz. 1570.
51. Frean J., Klugman K.P., Arntzen L., Bukofzer S.: Susceptibility of Yersinia pestis to novel and conventional antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, **52**, 294–296.
52. Abbott R.C., Osorio J.E., Bunck C.M., Rocke T.E.: Sylvatic plague vaccine: a new tool for conservation of threatened and endangered species? *Eco Health* 2012, **9**, 243–250.
53. Salked D.J.: Vaccines for conservation: plague, prairie dogs and black-footed ferrets as a case study. *Eco Health* 2017, **14**, 432–437.
54. Sun W., Roland K.L., Curtiss R.: Developing live vaccines against plague. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011, **14**, 614–627.
55. Jones S.M., Griffin K.F., Hodgson I., Williamson E.D.: Protective efficacy of a fully recombinant plague vaccine in the guinea pig. *Vaccine* 2003, **21**, 3912–3918.
56. Yang X., Hinnebusch B.J., Trunkle T., Bosio C.M., Suo Z., Tighe M., Harmsen A., Becker T., Crist K., Walters N., Avci R., Pascual D.W.: Oral vaccination with Salmonella simultaneously expressing Yersinia pestis F1 and V antigens protects against bubonic and pneumonic plague. *J. Immunol.* 2007, **178**, 1059–1067.