Проект!

НАРЕДБА

**за изменение на НАРЕДБА № 3 от 5 март 2020 г.
за приемане на фармако-терапевтично ръководство за лечение на инфекциозни заболявания (обн. ДВ, бр. 30 от 2020 г., доп. бр. 105 от 2020 г., изм. бр. 71 от 2021 г., бр. 47 от 2023 г., доп. бр. 48 от 2024 г.)**

§1. Изменя се приложението към член единствен, което се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, съгласно Протокол № ..... от ..... г.

ПРЕДСЕДАТЕЛ
ПРОФ. ИЛКО ГЕТОВ, ДФ

Приложение към член единствен

ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИОЗНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Раздел I.
ИНФЕКЦИИ НА РЕСПИРАТОРНИЯ ТРАКТ

Използвани съкращения:

ВНР	вируснеутрализираща реакция
ГДП	горни дихателни пътища
ГИТ	гастроинтестинален тракт
ДДП	долни дихателни пътища
ДНК	дезоксирибонуклеинова киселина
НСПВ	нестероидни противовъзпалителни
РЕС	ретикуло-ендотелна система
РЗХ	реакция задръжка на хемаглутинация
РНК	рибонуклеинова киселина
РСК	реакция свързване на комплемента
САЩ	съединени американски щати
ЦНС	централна нервна система
AdV	аденовирус
CDC	център за контрол и превенция на заболяванията
CoV	коронавирус
ELISA	ензимно свързан имуносорбентен тест
ЕМА	Европейска агенция по лекарства

FDA	Агенция по храни и лекарства на САЩ
HA	хемаглутинин
HMPV	човешки метапневмовирус
ICM	имунохроматографски метод
IFA	имунофлуоресцентна методика на изследване
MERS	респираторен синдром на близкия изток
NA	невраминидаза
NP	нуклеопротеин
PCR	полимеразно-верижна реакция
PIV	парагрипен вирус
RSV	респираторно-синцитиален вирус
RT-PCR	полимеразно-верижна реакция в реално време
RV	риновирус
SARS	тежък остър респираторен синдром
WHO	световна здравна организация

Респираторният тракт е най-важният вход за патогени в човешкото тяло. Острите респираторни инфекции заемат водещо място в структурата на инфекциозната заболеваемост и смъртност по света. Могат да се причинят от вируси, бактерии, гъбички, паразити. Около 90% от острите респираторни заболявания имат вирусна генеза. Над 200 типа вируси причиняват респираторни заболявания, основните от които са грипни вируси, парагрипни вируси (PIV), респираторно-сцинтиален вирус (RSV), аденовируси (AdV), коронавируси (CoV), риновируси (RV), човешки метапневмовируси (HMPV) и др.

1. Грипни вируси

Заболяването грип се причинява от РНК вируси от семейство Orthomyxoviride. Вирионите са с размери 80-120 нм, притежават вирусна обвивка с три основни повърхностни протеина – HA и NA и M2, както и сегментиран геном РНК, кодиращ протеините на вируса. Класифицират се в четири основни типа – тип А, тип В, тип С и тип D. HA играе съществена роля за прикрепянето на вирусната частица към клетката на гостоприемника, докато NA осъществява разцепването сиаловата киселина на повърхността на клетките на ресничестия епител и осигурява напускането на новообразуваните вириони.

Грипни вируси тип А се отличават с най-голяма изменчивост, осъществяват своята репликация активно не само в човешкия организъм, но и при редица представители на животинския свят – основно сред различни видове диви птици. Те притежават епидемичен и пандемичен потенциал. На базата на продуцираните различни антитела срещу вирусните гликопротеини (HA и NA) грипните вируси тип А се разделят на подтипове. До момента са известни 18 HA и 11 NA. Обичайно засягане на човешката популация се наблюдава от вируси, съдържащи HA 1, 2 и 3, както и NA 1 и 2.

Грипни вируси тип В засягат основно човешката популация. Единствените възприемчиви животни са тюлени и порове. Изменчивостта на грипен вирус тип В е 2-3 пъти по-бавна от тази на грипен вирус тип А, което е и причината за по-продължителен имунитет. Причинява епидемии, но има слаб пандемичен потенциал, поради бавните темпове на мутация, заедно с ограничения брой животински видове чувствителни към тези вируси.

Грип тип С обичайно предизвиква спорадични случаи с леки форми на заболяване в детска възраст. Среща се при хора, кучета и свине. Може да причини

малки епидемии.

Грип тип D засяга свине и едър рогат добитък, има потенциал за инфектиране на хора, но не са описани подобни случаи в литературата. Източник на инфекция при грипа са болните хора, бозайници и птици. Ключова роля за разпространението на вирусите играе човешката популация, особено болните с леки или безсимптомни форми. Притежавайки въздушно-капков механизъм на предаване на инфекцията, грипният вирус се отделя чрез секрети от ГДП при кашлица, кихане, говор. Това става най-активно през последните часове на инкубационния период до приблизително пет дни от началото на симптомите. Децата участват по-активно във вирусната трансмисия. При тях отделянето на вируса може да продължи дори повече от две седмици. Предаване на инфекцията може да се осъществи не само от човек на човек, но и при директен контакт с птици и животни, а също така и чрез индиректен контакт посредством тор, секрети, замърсен прах, попаднали върху епителa на ГДП или конюнктивата. Фактът, че инфектираните хора са заразни преди появата на клинични симптоми, прави неефективно предприемането на карантинни мерки по отношение на болните.

Сезонност на заболяването – наблюдава се през зимния сезон, когато температурата на околната среда е ниска, а въздухът - сух. Това допринася за по-бързото засъхване на секрети и благоприятства оцеляването на вирусите извън гостоприемника. Важна роля за ефективното разпространение на вируса играе тесният контакт на хората в колективи и затворени помещения, особено през студените зимни месеци. Активно развиващият се въздушен и наземен транспорт и възможностите за глобално придвижване, особено във връзка с празниците и ваканциите способстват за трансмисия на вируси на огромни разстояния.

Епидемично и пандемично разпространение – грипните вируси непрекъснато еволюират чрез мутация или реасортиране.

Антигенен дрифт са малките мутации в повърхностните HA и NA, които водят до поява на нови щамове, бързо разпространяващи се сред населението, обичайно предизвиквайки епидемии. Тези нововъзникнали щамове са антигенно сходни с циркулиралите в предходните сезони, спрямо които част от човешката популация има изработени антитела.

Антигенен шифт се наблюдава при реасортиране - обмен на генетична информация между различни видове (хора и птици), при което възникват вируси с напълно нови антигени. Тъй като населението няма изработени антитела срещу тези антигени, то ще бъде възприемчиво за новите вируси и това ще допринесе за неконтролируемото им разпространение дори в глобален мащаб и възникването на

пандемии.

Обичайно началото на клиничните симптоми при грип е внезапно, с бърза прогресия на оплакванията. Според различните автори се наблюдава известна вариабилност в реда на поява и прогресия на клиничните симптоми. Наред с повишаването на температурата се наблюдава втрисане, силно изразено главоболие, болки по мускули и стави – не само по тялото, но и в крайниците, ретробулбарни болки, фотобоязън, намален апетит и адинамия. Сухота в носа и гърлото прогресират в оток на назалната лигавица, затруднено дишане и повишена секреция, съответно от страна на гърлото - изразена болка и затруднено преглъщане. Появява се хиперемия на конюнктивите и усилено сълзотечение. Кашлицата в началото на заболяването е суха, трахеална и дори при неусложнените форми може да персистира повече от две седмици. Прояви от страна на ГИТ като повръщане и диария се наблюдават предимно в детска възраст.

Усложненията при грип може да бъдат първични и вторични (бактериални); може да засегнат дихателната с-ма, сърдечно-съдовата с-ма, ЦНС, скелетна мускулатура, средно ухо и синуси и др.

Рискови групи за тежко протичане на грип:

Високорискови групи за грип, според Центърът за контрол и превенция на заболяванията (CDC) са:

- деца под 5 години, особено деца под 2 години;
- възрастни на и над 65 години;
- бременни жени (и жени до две седмици след раждането);
- обитатели на старчески дом и други заведения за дългосрочни грижи.

Други високорискови групи за грип са хората, които имат придружаващи заболявания като:

- астма;
- неврологични заболявания (церебрална парализа, епилепсия, инсулт, умствена изостаналост, мускулни дистрофии);
- ендокринни заболявани (захарен диабет);
- бъбречни заболявания;
- чернодробни заболявания;
- метаболитни нарушения (наследствени метаболитни и митохондриални заболявания);
- супресирана имунна система поради заболяване или лекарства (като хора, с HIV/СПИН, неоплазми, или такива с хронична употреба на кортикостероиди);

- лица на възраст под 19 години, които получават дългосрочна терапия с аспирин;
- хора със затлъстяване (индекс на телесна маса или ИТМ от 40 или повече).

Медицината разполага с етиологично противовирусно лечение за грип, което се прилага в първите 24-48 часа. То се провежда паралелно със симптоматичната и патогенетична терапия. Анализите показват, че приложението му ≤48 часа след началото на симптомите, предотвратява леталния изход при всички пациенти с грип А, особено при пациенти А (H1N1) pdm09 и А (H3N2), разглеждани по отделно. При пациенти с грип В не се открива подобна статистически значима асоциация. Противовирусните медикаменти са разделени в два основни класа на базата на блокиране на вирусни структури. Особено важно е прилагането им при имунокомпрометирани пациенти, както и такива с хронични заболявания и състояния, при които рисковете за тежко протичане и усложнения са по-големи. Целта е ефективно блокиране на вирусната репликация, бързо възстановяване и предотвратяване възникването на усложнения.

По-старите противовирусни средства все още намират приложение в клиничната практика - в случаите, при които няма резистентност спрямо тях. Такива са М2 инхибиторите, които блокират М2 протонните канали и предотвратяват освобождаването на вирусния рибонуклеопротеин необходим за миграцията до клетъчното ядро. Те са ефективни срещу грипен вирус тип А и въпреки известно сходство в структурата на грипните вируси, при тип В не са показали ефект. Представители на тази група са **Amantadine** и **Rimantadine**.

□ **Amantadine** е медикамент използван в неврологията за лечение на Паркинсонов синдром и при лекарствено предизвикани екстрапирамидни нарушения. Вече не намира приложение за лечение на грип.

□ **Rimantadine** е противовирусен препарат за лечение на грип, причинен от грипен вирус тип А при възрастни и деца над 7 г. и за профилактика при възрастни. Продължителността на терапевтичния курс е 5 дни и се прилага по схема:

При възрастни и деца над 14 г.: първи ден 3 пъти по 2 таблетки (100 мг) дневно или 6 таблетки (300 мг) наведнъж, втори и трети ден 2 пъти по 2 таблетки (100 мг) дневно, четвърти и пети ден по 2 таблетки (100мг) веднъж дневно.

При пациенти над 64 г. възраст препоръчителната доза е 2 таблетки (100 мг) дневно.

При деца от 7 до 11г. се прилага 2 пъти по една таблетка (50 мг) дневно; от 11 до 14 г. се прилага 3 пъти по една таблетка (50 мг) дневно.

За профилактика на грип при възрастни се прилага по една таблетка (50 мг).

Невраминидазните инхибитори са по-нов клас медикаменти, блокиращи

вирусната невраминидаза, предотвратявайки освобождаването на новите вириони от клетъчната повърхност. В световен мащаб лицензирани за лечение и профилактика са **Zanamivir** и **Oseltamivir**.

- **Zanamivir** е първият разработен невраминидазен инхибитор. За лечение се прилага инхалаторно при възрастни и деца на и над 5г. посредством апликатор – дискхалер. Приложението е два пъти дневно по две инхалации (две гнезда по 5 мг), без да се превишава дневна доза от 20 мг. Продължителността на терапевтичния курс е 5 дни. Профилактика със Zanamivir се провежда с две инхалации (две гнезда по 5 мг) веднъж дневно за 10 до 28 дни.
- **Oseltamivir** е медикамент за перорално приложение като прекурсор, нуждаещ се от ензимна активация в макроорганизма за достигане на активна форма. Наличен е под формата на прах за приготвяне на суспензия с концентрация 6 мг/мл за приложение при кърмачета и деца в доза 2-3 мг/кг на прием два пъти дневно в продължение на 5 дни. За възрастни и по-големи деца са налични капсули от 30 мг, 45 мг и 75 мг в същия дозов режим и продължителност. Не бива да се превишава доза от 150 мг/ден. Профилактика с Oseltamivir се провежда с еднократен прием веднъж дневно за 10 дни.

В света се разработват и изпитват клинично парентерални и инхалаторни лекарствени продукти. **Peramivir** е парентерален невраминидазен инхибитор, лицензиран за употреба в Япония и Южна Корея. Одобрен е за употреба при възрастни пациенти в САЩ и при спешни случаи в някои други страни. Ефективен е само при интравенозно приложение. **Laninamivir** е продължително действащ инхалаторен невраминидазен инхибитор лицензиран за употреба в Япония и в процес на клинични проучвания в други страни. И двата медикамента не са лицензирани и регистрирани за употреба в България.

При останалите респираторни вируси няма ефективни противовирусни медикаменти, регистрирани за провеждане на етиологично лечение. При тях, както и при грип се провежда се симптоматична терапия за повлияване симптомите на токсоинфекциозния синдром с НСПВ средства, дезинтоксикираща и рехидратираща патогенетична терапия с венозни вливания на солеви и глюкозо-солеви разтвори, и антиедемна терапия за повлияване на мозъчния оток, когато са налице признаци на мозъчноедемна симптоматика.

Ваксинопрофилактика:

Разработени са няколко вида ваксини за превенция на грип. С най-висок процент ефикасност са живите атенюирани ваксини за аерозолно интраназално приложение. Друг вид са инактивираните ваксини, които съдържат повърхностни антигени (НА) на актуалните циркулиращи грипни щамове. Имунитетът след преболедуване или ваксинопрофилактика не е ефективен за продължителен период от време. Поради това е необходима активна профилактика преди началото на всеки зимен сезон, с ваксини базирани на конкретните циркулиращи щамове вируси. Особено важно е провеждането на имунизация при рисковите групи от човешката популация.

Обикновено във формулировката на актуалната за всяка година ваксина се включват 3 вирусни щама (2 грипни А и 1 грипни В), които антигенно представляват очакваните грипните щамове, които вероятно ще циркулират през следващия грипен сезон. Налични са и четиривалентни ваксини, включващи 2 щама на грип А и 2 щама на грип В. Ваксината индуцира антитела, специфични за вирусните щамове, съдържащи се във ваксината.

В България от 2022 г. е регистрирана и жива атенюирана ваксина (Influenza vaccine (live attenuated, nasal), която се прилага интраназално. От 2025 г. се препоръчват тривалентни противогрипни ваксини - съдържащи актуалните 2 щама на грип тип А и един щам на грип тип В, поради липса на циркулация на грип В Yamagata.

Грипните вируси се характеризират с висока изменчивост, поради което имунитетът след преболедуване или ваксинопрофилактика не е ефективен продължителен период от време. Това налага провеждането на активна профилактика преди началото на всеки зимен сезон, с ваксини базирани на конкретните циркулиращи щамове вируси. Особено важно е провеждането на имунизация при рисковите групи от човешката популация. Това са децата, възрастните над 65 г., хората с подлежащи хронични заболявания, бременните. CDC и WHO препоръчват ежегодна активна имунизация на всички над 6-месечна възраст. При провеждането й за първи път при деца до 9 годишна възраст е необходимо приложение на две дози. Поради голям брой социални контакти към рисковите категории могат да бъдат добавени също така медицински служители, гранични власти, полиция, училища и др.

2. Парагрипни вируси

Парагрипните вируси са РНК вируси и принадлежат към семейство Paramyxoviridae. Разделят се на 4 типа, инфектиращи предимно човека. Могат да се срещат и при някои животни, но обичайно инфекцията при тях е безсимптомна.

В структурата си притежават хемаглутинин-невраминидаза (HN) и протеин F, отговорни за прикрепването и навлизането в таргетните клетки; структурен M (matrix) протеин; нуклеопротеин (NP), формиращ комплекс с РНК генома; фосфопротеин (P) и голям протеин (L) участващи в комплекса на РНК полимеразата.

Рискови фактори за заболяване, причинено от PIV са подлежащите хронични заболявания на дихателната система, недохранване, дефицит на витамин А, замърсяването на въздуха и околната среда.

Типове 1-3 са най-често срещани в ранна детска възраст до 3 г. Парагрипни вируси 1 и 2 обичайно предизвикват сезонна заболяемост през лятото и есента, докато тип 3 се срещат целогодишно с пик през късна пролет и засягат кърмачета под 6 месечна възраст. Предилекционно място за репликация на PIV 1 са ГДП и най-вече ларингса и клинично се наблюдават случаи на псевдокруп, докато PIV 3 причинява широк спектър заболявания на ДДП. Обичайно началото на заболяването не е внезапно, както при грип. Клиничните симптоми не са толкова изявени и прогресията им е по-бавна. По-рядко се наблюдават усложнения.

Въпреки десетилетия на проучвания и разработки, ефективна ваксина срещу PIV не съществува. Медикамент с добър in-vitro потенциал, но противоречиви данни по отношение на ефекта при провеждане на лечение е Ribavirin. Той намира приложение в тежки случаи на инфекция при имунокомпрометирани пациенти. Кортикостероиди и инхалаторна терапия с аерозоли се използва при случаи на псевдокруп с животозастрашаващ ход на заболяване.

3. Респираторно-синцитиални вируси

Респираторно-синцитиалният вирус е РНК вирус от семейство Pneumoviridae, причиняващ предимно инфекции на ДДП налагащи хоспитализация. Разделя се на два подтипа – А и В като тип А причинява по-тежко протичащи инфекции и доминира в епидемиологично отношение. RSV притежава G, F и SH липопротеини, първите два от които се свързват с клетъчната мембрана. Благодарение на своя F протеин, разположен на повърхността на вируса, той може да предизвика сливане клетъчните мембрани на близоразположени клетки, формирайки синцитиум. Това обуславя и произхода на неговото име. Освен тях вирусът притежава N, P, L и M протеини, играещи съществена роля в транскрипцията на генома, репликацията и формирането на новите вирусни частици.

RSV може да бъде открит при маймуни, едър рогат добитък, овци и кози, но те не играят съществена роля като вектори за трансмисията или резервоари. Вирусът се

разпространява най-ефективно от човек на човек, особено при близък контакт. Това се осъществява значително лесно в детските заведения. Заразените отделят вируса 6-8 дни, но симптомите персистират до три седмици.

Респираторно-синцитиалните вируси са разпространени предимно в страните с умерен климат. Наблюдава се предимно есенно-зимна сезонност, причинявайки епидемии в продължение на 4-5 месеца с обичаен пик през януари, но може да се изяви и в спорадични случаи наблюдавани целогодишно. Безсимптомните, както и тежките форми на протичане са редки. В кърмаческа възраст най-често причинява остър бронхиолит с изразена обструкция и характерна аускултаторна находка. Рентгенологично не се установяват съществени отклонения, освен в случаите със суперпонирана бактериална инфекция. При по-големи деца и възрастни RSV обикновено води до развитие на трахеобронхит или вирусна пневмония.

Palivizumab и Nirsevimab са моноклонални антитела, използвани за профилактика сред рискови групи кърмачета (недоносени, с хронични белодробни болести, със сърдечни пороци и др.). Прилагат се интрамускулно.

През 2023 година, EMA одобрява приложение на специфична ваксина при рискови групи – Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant) се препоръчва при бременни жени в периода 32-36 гестационна седмица за протекция на новородените деца (пасивна защита срещу заболяване на долните дихателни пътища, причинено от респираторно-синцитиален вирус (RSV) при кърмачета от раждането до 6-месечна възраст след имунизация на майката по време на бременността) и активна имунизация на лица на възраст 60 години и повече за предотвратяване на заболяване на долните дихателни пътища, причинено от RSV. Обсъжда се потенциална роля на витамин Д за профилактика на тежки форми сред рискови кърмачета.

4. Аденовируси

Аденовирусите са най-големите вируси, които не притежават външна липидна обвивка. Имат двадесетостенен нуклеокапсид и двойноверижна ДНК. Принадлежат към семейство Adenoviridae и при човека са известни 57 типа AdV, разделени в седем групи (от A до G). Групи B и C причиняват предимно респираторни заболявания, докато други групи могат да предизвикват конюнктивит, гастроентерити, хеморагични цистити, затлъстяване и др.

AdV се свързват с клетките посредством два вида специфични рецептори и навлизат в клетката чрез ендоцитоза. След освобождаването си вирусната ДНК навлиза в ядрото през нуклеарни пори и може да започне генната експресия и производството

на нови вирусни частици. Процесът на репликация на ДНК се разделя на ранна и късна фаза. През ранната фаза се произвеждат предимно регулаторни протеини с цел да променят експресията на белтъци в клетката към необходими за предстоящия ДНК синтез, активиране на вирусни гени и избягване на клетъчна смърт чрез блокиране на апоптозата, интерфероновата активност и др. През късната фаза се произвежда достатъчно количество структурни белтъци за опаковането на генетичния материал, произведен при репликацията на ДНК. След образуването на новите вирусни частици те напускат клетките чрез вирус-индуцирана цитолиза.

Аденовирусите са огромна и разнообразна група вируси от таксономична гледна точка. Те причиняват заболявания на дихателната система, ГИТ, отделителната система, органите на РЕС, могат да засегнат дори ЦНС. Сходство в клиничното протичане с грип най-често се наблюдава при AdV тип 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 21. AdV тип 4 и 7 могат да предизвикат епидемии от респираторни заболявания с катарални прояви от ГДП, докато типове 3, 7 и 21 могат да доведат до развитие на тежки пневмонии дори с летален изход, наблюдавани предимно в Източна Азия. AdV са от малкото респираторни вируси, при които се установява активна репликация в лигавицата на тънкото черво и при голяма част тези респираторни заболявания се наблюдава диария.

Няма ефективно противовирусно лечение срещу AdV инфекции, въпреки наличието на неубедителни литературни данни за провеждане на терапия с Cidofovir при тежки случаи на заболяване, причинено от AdV. В днешни дни ваксинопрофилактика се провежда само срещу AdV тип 4 и 7 при военнослужещи в САЩ, но не е свободно достъпна за обществото.

5. Риновируси

Риновирусите (RV) са едни от най-малките вируси с диаметър около 30нм. Принадлежат към род Enterovirus на сем. Picornaviridae. Те са РНК вируси, притежаващи капсид с четири вирусни протеина – VP1, VP2, VP3 и VP4. На базата на своите повърхностни протеини се различават над 160 типа RV, разделени в три групи – A, B и C. Името им произлиза от гръцката дума за нос, чиято лигавица има температура благоприятна за активна репликация на вирусите. Най-честа причина са за простудните заболявания при човека. Засягат основно ГДП, тъй като репликацията се осъществява най-активно при температура 32°C. RV тип C може да причини значително по-тежко протичащо заболяване в сравнение с другите два типа.

RV тип A и B се свързват с CD54 рецептор на клетките на респираторния епител на ГДП, докато при тип C клетъчното навлизане се осъществява посредством CDHR3

рецептори. Въпреки че инкубационния период е между 20 ч. и 4-5 дни, вирусите се свързват с рецепторите на клетките на респираторния епител в рамките на 15 мин. след инфектирането.

Съществуват над 100 серологично различими риновируси. Те са популярни като причинители на „простудни заболявания“ при деца и възрастни. Около 25% от инфекциите с RV протичат безсимптомно, но в редки случаи могат да причинят тежки бронхиолити и пневмонии, особено при деца до 2 г. възраст. Често са причина за обостряне на бронхиална астма в детска възраст и хронични бронхити при възрастни пациенти.

Има редица разработки в посока на етиологично противовирусно лечение при RV инфекции. Използван за интраназално приложение е ά-интерферон, показал добра ефективност, но в последствие изоставен поради наличие на странични ефекти и бързо формиране на резистентност.

През 1997 г. е разработен медикамент – Pleconaril за орално и интраназално приложение. Той се свързва с VP1 стабилизирайки вирусния капсид, което пречи на освобождаването на вирусната РНК в инфектираната клетка. Установена е ефективност и срещу други представители на род Enterovirus като Enterovirus D68. При клиничните проучвания е показал значително повлияване на клиничните сипмтоми и скъсяване на тяхната продължителност. Не получава одобрение поради редица странични ефекти.

През 2018 г. е открит инхибитор (IMP-1088) на клетъчен ензим, който е необходим на вируса за формиране неговия капсид и образуването на нови вириони. IMP-1088 е показал ефективност и срещу други представители на сем. Picornaviridae включително Poliovirus.

До момента не е разработена ефективна ваксина поради ниската или никаква кръстосана протекция при различните серотипове. Проучвания върху VP4 показват неговата висока консервативност при много типове RV и в това вероятно се крие потенциала за бъдеща ефективна ваксинопрофилактика при RV инфекции.

6. Човешки метапневмовируси

Човешкият метапневмовирус (HMPV) е РНК вирус от семейство Pneumoviridae и е втори по честота след RSV като причинител на заболяване на ДДП в ранна детска възраст. По честота и тежест се доближава до грипните вируси особено при недоносени кърмачета и възрастни пациетни >65г. с подлежащи хронични заболявания.

HMPV атакуват епителните клетки на носната лигавица и белите дробове. Свързват се с таргетните клетки посредством гликопротеин (G) и осъществяват фузия

и навлизане в тях посредством протеин (F) и образуване на ендозоми.

Човешките метапневмовируси са честа причина за респираторни заболявания по време на епидемии през зимата и ранна пролет. Спорадични случаи могат да се наблюдават целогодишно. Подобно на RV се асоциират с „простудни заболявания“, засягайки ГДП и ДДП в детската популация. Значително по-рядко причиняват заболяване при възрастни индивиди, освен в случаите с подлежащи хронични заболявания. Бронхиолити и пневмонии са наблюдавани основно при кърмачета до 6-месечна възраст.

Няма ефективна противовирусна терапия, но Ribavirin е показал ефективност при проучвания с животни.

Подобно на наличните моноклонални антитела срещу RSV и тук при работата върху производството на ваксина на прицел е вирусният F протеин. На базата на допълнителни разработки върху Palivizumab е произведено втора генерация моноклонално антитяло - Motavizumab, което все още е във фаза на клинично проучване.

7. Коронавируси

Коронавирусите са РНК вируси от семейство Coronaviridae, с четири рода - ά, β, γ и δ. Името им произлиза от тяхната характерна форма при наблюдение под електронен микроскоп. Притежават повърхностен S (spikes) протеин, отговорен за прикрепянето към таргетните клетки, E (envelope) протеин, мембранен M протеин и N (нуклеокапсид). Някои CoV притежават хемаглутинин-естеразен (HE) протеин, подобен на S протеина.

Причиняват инфекции на ГДП, ДДП и ГИТ при бозайници и птици. Засягайки дихателната система, водят до развитие на фебрилитет, болка в гърлото, лимфаденопатия, но също така и до тежки бронхити и пневмонии при деца и възрастни. Някои CoV могат да причинят SARS със сериозна прогноза и летален изход.

При човека основните представители са Human CoV 229E, Human CoV OC43, SARS-CoV, Human CoV-NL63, Human CoV HKU1, MERS-CoV.

През последните шест години е регистрирана циркулацията на MERS-CoV, първоначално в страни от Близкия Изток. Вирусът причинява тежки респираторни заболявания при възрастни пациенти и такива с подлежащи заболявания, водейки до висока смъртност сред заболелите (около 36 %). Впоследствие се разпространява в Централна и Източна Азия благодарение на развития въздушен транспорт, причинявайки епидемични взривове, най-големият от които през 2015 г. в Южна

Корея.

В края на декември 2019 г. в Централен Китай, провинция Хубей, са регистрирани случаи на пневмония, причинени от нов тип от вида SARS коронавирус. Международният комитет по таксономия на вирусите му дава названието SARS-CoV-2, а заболяването, което той причинява, е наречено от Световната здравна организация COVID-19 и е обявено за пандемия в началото на март 2020 г. Антропонотичното предаване (R0 = 1,8 - 3,6) става предимно чрез респираторни капки (при кихане и кашляне). След инкубационен период от 2 до 14 дни (средно ~ 5 дни) COVID-19 обикновено се проявява с повишена температура и симптоми на възпаление на горните дихателни пътища, а именно суха кашлица и диспнея. Асимптоматичното протичане е често, както и появата на някои други оплаквания (аносмия, болки в корема, диария). Клиничното течение на болестта варира от много леко до появата на тежки пневмонии и дори критични, животозастрашаващи усложнения, като: остър респираторен дистрес синдром (ОРДС), шок и полиорганна дисфункция. Препоръките за контрол на инфекцията и превантивните мерки обикновено включват: лична хигиена (измиване на ръцете), избягване на публични места и контакти със заразени (> 15 минути/24 часа при потвърден случай), карантина/изолация и носене на подходящи лични предпазни средства (ЛПС). Диагнозата се потвърждава чрез RT-qPCR на SARS-CoV-2 РНК, изолирана от проби на пациента, за предпочитане от носоглътката.

Първият контакт със здравната система на лица със съмнение за заразяване с коронавирусна инфекция се осъществява по установения ред:

в лечебни заведения за извънболнична медицинска помощ - ОПЛ, лекари специалисти на индивидуална практика, медицински центрове, ДКЦ и лаборатории;

от спешни мобилни екипи на ЦСМП и при амбулаторни прегледи във филиалите им;

в спешните отделения - диагностично-консултативните блокове на лечебни заведения за болнична помощ;

от РЗИ - по телефон или при провеждане на епидемиологично проучване.

В извънболничната помощ скринингът на суспектни за заразяване с коронавирусна инфекция пациенти се извършва на база анамнеза с епидемиологична насоченост за възможен контакт със заразен и при възможност клиничен преглед, като по преценка на лекаря, при наличие на основателно съмнение, могат да се назначават и осъществяват допълнителни консултации и изследвания, в т.ч. PCR или друго потвърждаващо коронавирусната инфекция изследване.

Следва да се отчете фактът, че при нарастване броя на случаите възможността за допълнителна консултация със специалист по инфекциозни болести може да бъде

затруднена. За пациентите с доказана коронавирусна инфекция лечебните заведения за извънболнична помощ осъществяват и първоначална оценка на здравословното състояние и определяне на потребностите от лечение.

Проследяването на лицата с безсимптомно протичане и лечението и наблюдението на леките и неусложнени форми на коронавирусна инфекция се извършват в домашни условия под контрола и наблюдението на общопрактикуващите лекари. Домашното лечение се извършва съгласно индивидуалния опит на лекаря, препоръчаните и използвани към момента протоколи за диагностика и лечение, индивидуалното здравословно състояние на пациента, наличието на придружаващи заболявания и др. Домашното лечение и наблюдение на болните с леки форми се организира така, че да осигурява възможност за бърза преоценка на поведението в случай на влошаване на състоянието и възникване на индикации за последващо болнично лечение. Пациентите се информират подробно при какви обстоятелства и към кого могат да се обърнат в тези случаи (ЦСМП, ОПЛ). Използвайки натрупания опит и регистрираните симптоми на болестта и нейното клинично протичане, общопрактикуващите лекари проследяват (включително и дистанционно, по телефон) състоянието на заразените лица, както и на пациентите на домашно лечение.

Терапевтично поведение:

- Асимптоматична или пресимптоматична форма - изолиране и мониториране на основните показатели;

Вече има одобрени от FDA и EMA антивирусни медикаменти, които се препоръчват за лечение на пациенти с COVID 19, като поведението е различно при амбулаторни и хоспитализирани пациенти и се определя от тежестта на заболяването.

При възрастни пациенти с лека и средно тежка форма на заболяването, при които не се налага болнично лечение и нямат нужда от кислородотерапия се препоръчва симптоматично лечение, като при пациенти с риск от прогресия на заболяването се препоръчват следните антивирусни медикаменти:

1. Nirmaltrevir/ritonavir – 300/100 мг, два пъти дневно перорално за 5 дни.

Препоръчителната дозировка е 300 mg nirmaltrevir (две таблетки 150 mg) със 100 mg ritonavir (една таблетка 100 mg), всичките приемани заедно перорално на всеки 12 часа за 5 дни. Nirmaltrevir/ritonavir трябва да се приложи възможно най-скоро след диагностициране на COVID-19 и в рамките на 5 дни от поява на симптом. Препоръчва се завършването на пълния 5-дневен курс на лечение, дори ако се наложи хоспитализация на пациента поради тежка или критична форма на COVID-19 след започване на лечение с nirmaltrevir/ritonavir. При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min) дозата трябва да се намали до 150

mg/100 mg (1 таблетка nirmaltrevir 150 mg с една таблетка ritonavir 100 mg на всеки 12 часа за 5 дни.

2. Remdesivir – 200 мг интравенозно първи ден, втори и трети ден х 100 мг интравенозно.

3. Molnupiravir - 2 х 800 мг за 5 дни. Медикаментът е одобрен от FDA, но не е одобрен от EMA. В САЩ се препоръчва като алтернативно лечение при липса на горните терапевтични опции или контраиндикации за тяхното приложение. Не се препоръчва при бременни жени.

Категорично не се препоръчва приложението на dexamethasone или други кортикостероиди при амбулаторни пациенти, които нямат нужда от кислородотерапия.

При хоспитализирани възрастни пациенти, препоръките за лечение са следните:

1. На пациенти, които нямат нужда от кислородотерапия или имат минимална нужда от кислородна суплементация, но имат рискови фактори за прогресия на заболяването се препоръчва терапия с Remdesivir – курс на лечение 5 дни, като първия ден се прилагат 200 мг интравенозно, от втори до пети ден х 100 мг интравенозно. Не се препоръчва приложението на dexamethasone или други кортикостероиди.

2. При пациенти, на които се налага кислородотерапия се препоръчва комбинирана терапия от Remdesivir + Dexamethasone (6 мг интравенозно). Ако има противопоказания за лечение с Remdesivir, се прилага само Dexamethasone.

3. При пациенти с бързо нарастващи кислородни нужди се препоръчва добавяне на baricitinib (4 мг дневно в продължение на 14 дни перорално) или tocilizumab (8 мг/кг/дн интравенозно, не повече от 800 мг).

4. При пациенти с необходимост от високопоточен кислород, неинвазивна или инвазивна механична вентилация се препоръчва лечение с Dexamethasone + baricitinib или Dexamethasone + tocilizumab. Може да се добави по преценка Remdesivir към една от горните опции. При липса на baricitinib или tocilizumab, може да се прилага Dexamethasone самостоятелно.

Изборът на лабораторни показатели е по преценка на лекуващия лекар.

Терапията е изключително по избор на наблюдаващия/лекуващия лекар, като АБ терапия е строго индицирана при определени случаи - тежест, съпътстващи заболявания, лабораторна и клинична емпирична корелация за вторична бактериална суперинфекция. При доказана вторична бактериална инфекция, антибиотичната терапия включва:

- Cefuroxime - перорална суспензия 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл; по 125 мг два

пъти дневно, като дозата не трябва да надвишава 250 мг за 24 часа (деца под 2 години) или 250 мг през устата на 12 часа, като дозата не трябва да надвишава 500 мг за 24 часа (тази дозировка е за деца над 2 години); продължителност 7 - 10 дни. При възрастни пациенти - таблетки от 250 мг и 500 мг - два пъти по 250 или 2 пъти по 500 мг за 7 дни. Парентерално се прилага в дози 100 - 150 - 250 мг/кг тегло/за 24 часа в зависимост от възрастта, разпределен в 3 - 4 приема мускулно или венозно за 5 - 10 дни.

Забележка: Дозите, приемът и продължителността се уточняват от лекар в зависимост от естеството на инфекцията като органно засягане.

- Azithromycin - перорална суспензия 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл, прием - 10 мг/кг тегло - еднократно дневно в продължение на 3 дни. При възрастни: капсули от 250 и 500 мг - първия ден 500 мг, последвано в следващите дни по 250 мг за 2 до 5 дни. Парентерално - 500 мг венозно - веднъж дневно, най-малко два дни, след което може да продължи през устата за 7 дни. Продължителност и дозировка: в зависимост от възрастта и органната локализация. Антибиотик, препоръчващ се в повечето ръководства при коронавирусна инфекция.
- Levofloxacin - табл. от 250, 500, 750 мг; орална суспенсия 25 мг/мл; венозно 250 мг разтвор за инфузия (50 мл) и 500 мг разтвор за инфузия (100 мл). Приложение: 250 мг или 500 мг през устата или венозно за 24 часа за 7 - 10 дни; максимална доза 750 мг/24 часа, 5 - 7 дни.

При хоспитализирани пациенти, които нямат индикации за терапевтични дози хепарин се препоръчва профилактична доза.

Могат да се използват следните антикоагуланти:

- Enoxaparin - инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки: 20 мг/0,2 мл; 30 мг/0,3 мл; 40 мг/0,4 мл; 60 мг/0,6 мл. Приложение: 30 мг на всеки 12 часа подкожно; 40 мг веднъж дневно подкожно или 60 мг веднъж дневно еднократно; дозата зависи от показанията при съответния пациент; като профилактика на венозна тромбоемболия 40 мг за 24 часа за 7 - 10 дни.
- Nadroparin - Профилактична доза: 3800 IU, т.е. 0,4 мл от 45 до 70 кг; 5700 IU, т.е. 0,6 мл от 71 до 110 кг.

Заразените лица, при които е необходимо болнично лечение, се настаняват в лечебно заведение за болнична помощ.

8. Диагноза на острите респираторни вирусни заболявания

Диагнозата при острите вирусни респираторни заболявания се базира на

клиникоепидемиологични и лабораторни методи. От значение е поставянето на клиничната диагноза в първите 24-48 часа, поради възможността за започване на противовирусно лечение.

При грип съществува есенно-зимна сезонност, заболяват почти едновременно голяма група от хора (епидемии, пандемии). Началото на заболяването е остро, внезапно, с бърза прогресия на клиничните оплаквания - висок фебрилитет, изразен токсоинфекциозен синдром, с прояви от страна на дихателната система (ринит, трахеит, фарингит, ларинготрахеит и др., а в детската възраст в близо 1/3 от случаите с оплаквания от страна на гастроинтестиналния тракт). Диагнозата не е трудна в епидемична ситуация. Затруднения представляват спорадичните случаи в извънепидемична обстановка. Леките и средно-тежки форми на грипна инфекция са трудно различими от другите респираторни вируси само на базата на клиничната картина. Лабораторните методи са необходими при тях.

Ранната изолация и идентификация на типа и антигенната характеристика на грипните вируси е важна и с оглед препоръките за продължаваща ваксинация в началото на епидемията, противовирусно лечение и характеристиката й. До 3-я ден от началото на заболяването вирусът може да се изолира от секрет от носа и носоглътката или аспират. За целта може да се използва белодробен лаваж, а когато се отнася за починал – трупен материал (трахея и бял дроб). Изолирането на причинителя е най-сигурния начин за доказване на етиологията. Това става на кокоши ембриони и/или клетъчни култури.

Идентификацията на изолирания вирусен щам се осъществява с прилагането на класически серологични методи чрез използване на специфични антисеруми. За типизиране на грипните вируси обикновено се прилага реакция задръжка на хемаглутинацията (РЗХ). За доказване на антигените/антителата на грипния вирус се използват методи като реакция за свързване на комплемента (РСК), вируснеутрализираща реакция (ВНР), имунофлуоресценция (IFA), ензимно-свързани тестове (ELISA), молекулярно-биологични методи (RT-PCR). За диагностика на грипните вируси и някои по-разпространени респираторни вируси (PIV, RSV, AdV, RV, CoV, HMPV) все по-широко навлизат молекулярно-биологичните методи и по-специално PCR.

При съпътстващите грипа респираторни вируси (PIV, RSV, AdV, RV, CoV, HMPV и др.) също се наблюдава сезонност. Най честите клинични прояви са на фебрилно респираторно заболяване, наблюдават се хрема, фарингит, ларингит, трахеобронхит, и др. Понякога те са отговорни за тежки клинични форми като остър бронхиолит с изразена обструкция (RSV), трахеобронхит, остър ларингит (PIV),

вирусна пневмония (грип). Клиничната диагноза практически е невъзможна без вирусологични методи за диагностика.

Съществуват и бързи имунохроматографски тестове, с помощта на които в амбулаторни условия могат да се докажат грипни вируси A и B, RSV и някои аденовируси.

Всеки метод притежава своите предимства и недостатъци, но RT-PCR навлиза все по-широко в рутинната практика на съвременната медицина като високо чувствителен и специфичен тест, позволяващ определяне на типове и подтипове вируси, генетични линии и установяване на мутации и възникване на резистентност. Основен недостатък е високата себестойност на медицинската апаратура и необходимостта от квалифициран персонал за извършване на вирусологичното изследване.

Поставянето на диагнозата PIV инфекция и отдиференцирането му от други респираторни вируси може да се осъществи с помощта на изолация на вируса и детекция в клетъчни култури, откриване на вирусни антигени в секрети от ГДП чрез IFA, ELISA; използвайки съвременни молекулярно-биологични методи (PCR) или установяване нарастване титрите на специфични антитела в серума.

Повечето бързи тестове за откриване на RSV се базират на антегенна детекция чрез различни методи. Най-висока чувствителност и специфичност обаче има при PCR, който вече е сравнително достъпен за клиничната практика (34). Серологичните тестове за количествено определяне на специфични антитела имат по-скоро ретроспективен характер и не отразяват адекватно фазите на заболяването и тежестта на инфекцията.

Доказването на AdV се осъществява както с молекулярно-биологични методи за изследване на съответни материали от предилекционните места на репликация на вирусите, така също чрез антигенна детекция, серологични методи и бързи ICM.

Основен метод за доказване на RV, HMPV и CoV инфекция е RT-PCR.

Диагностиката на SARS-CoV-2 е посредством доказване на специфична вирусна РНК чрез PCR в назофарингеален секрет.

Коклюш

Коклюш е остра бактериална инфекция с висок контагиозен индекс, характеризираща се с пароксизмални пристъпи на кашлица. Причинява се от Bordetella pertussis (по-рядко B. parapertussis, при която протичането е по-леко) – Gr (-) неподвижна аеробна бактерия, взискателна към средите за култивиране, растяща бавно. Притежава широк набор фактори на вирулентност, продуцира активно токсини.

Имунитетът след ваксинация или преболедуване не е продължителен, за разлика

от редица други инфекциозни заболявания – средно 10 години. Заболяването се предава по въздушно-капков механизъм. Болният е заразен до 3 седмици след началото на симптомите при липса на етиологично лечение и до 5 дни след започването на антибиотична терапия.

Клиничното протичане притежава известна стадийност, особено при неваксинирани лица в детска възраст. След инкубационен период между 1 и 4 седмици започва катаралният стадий. Появява се назална конгестия с лека хрема, суха, дразнеща кашлица, фебрилитет. Кашлицата постепенно придобива пристъпен характер със сълзотечение и след първата седмица започва да преобладава през нощта. Пароксизмалният стадий се характеризира с типични кашлични пристъпи до изчерпване на инхалирания въздух, с последващ реприз, евентуално цианоза, водещи до изтощение на пациента. Пристъпите обичайно завършват с отделяне на гъста, вискозна храчка или повръщане. Те могат да бъдат провокирани от външни фактори, като след края на всеки пристъп има рефрактерен период. Пароксизмите траят около месец, след което пациентът постепенно навлиза в реконвалесцентен стадий. Пристъпите се разреждат и намаляват по тежест в рамките на 1-3 месеца, преобладават основно денем.

При кърмачета може да липсва катарален стадий и пристъпна кашлица, а да се наблюдават цианоза и апное. При възрастни пациенти обичайно се регистрира кашлица с продължителност над 2 седмици и липсват пароксизми и реприз.

Усложнения могат да се наблюдават при тежки форми, засягат се дихателната система, ЦНС и др. Най-честото респираторно усложнение е пневмонията, може да се наблюдават ателектаза, бронхиектазии, емфизем, пневмоторакс. В кърмаческа възраст по-често се регистрират гърчове и енцефалопатия, вероятно като резултат от хипоксемия или мозъчен кръвоизлив при продължителни пристъпи. В резултат на повишеното интраторакално и интраабдоминално налягане по време на пристъпите може да се наблюдават субконюнктивални кръвоизливи, абдоминални и ингвинални хернии, епистаксис и др.

Профилактиката на коклюша е започнала в началото на 20-ти век с целоклетъчна убита ваксина, довела до значителен спад в заболяемостта. Поради високата реактогенност и наличие на странични ефекти тя постепенно е заменена с безклетъчна (ацелуларна) компонента в състава на 3-валентни, 5-валентни и 6-валентни ваксини, някои от които са включени в имунизационния календар на Република България. Поради по-ниската продължителност на имунитета след приложение на ацелуларна ваксина се наблюдава нарастваща необходимост от бустиране при подрастващи и възрастни.

Клинико-епидемиологичната **диагноза** е трудна, тъй като рядко се мисли за това заболяване особено в катаралния стадий (когато пациентите са най-заразни) и в първите две седмици на прогресираща кашлица. Важни са анамнестичните данни за контакт с болни с продължителна кашлица и липса или ниски стойности на фебрилитет.

От параклиничните изследвания обичайно се наблюдава изразена левкоцитоза с относителна и абсолютна лимфоцитоза.

Златен стандарт в лабораторната диагностика е култивирането на B. pertussis върху Bordet-Gengou или Regan-Lowe агар. За изследването се взема секрет от назофарингса на пациента със закривен тампон (избягва се памук, тъй като деструктира бактериите) най-добре през първите 3 седмици на заболяването. Посява се до леглото на болния, тъй като микроорганизмите имат слаба устойчивост в околната среда. Недостатъци на този метод са специфичните изисквания за вземане и евентуално транспортиране на взетия материал и неговото качество, както и продължителния период, необходим за бавния растеж на бактериите и доказване на заболяването. Резултатът лесно може да бъде повлиян от проведено антибиотично лечение преди вземане на пробата.

Серологичните изследвания имат по-висока стойност при неваксинирани пациенти, тъй като наличието на високи титри на антитела предполагат активна инфекция. При имунизирани пациенти и особено в кърмаческа възраст е трудно да се отдиференцира постваксиналния имунен отговор от този след преболедуване. Ензимно-свързаните методи (ELISA) са основните серологични за детекция на антитела.

Полимеразно-верижните методи навлизат все по-активно в рутинната медицинска практика. Те са бързи, високо чувствителни и не се влияят от провеждана етиологична терапия няколко дни преди изследването. Резултатите могат да бъдат готови в рамките на 3-4 часа след вземането на материала. Тъй като методът се базира на детекция на сегмент от бактериалната ДНК, положителен резултат може да се наблюдава дори и при липса на живи бактерии в пробата, което занижава изискванията за вземане и транспортиране на материалите. Предимство на PCR е възможността да разграничи B. pertussis от B. parapertussis.

След въвеждането на ацелуларна коклюшна ваксина в България през 2010 г. се наблюдават случаи на доказване на B. pertussis в назофарингеални секрети на безсимптомни лица (носителство). Това може да бъде причина за интерпретиране на някои резултати като

„фалшиво положителни“, при които причинител на заболяването да бъде различен от този на коклюша.

Лечението на коклюша е основно симптоматично и патогенетично – с цел облекчаване тежестта на пристъпите и подобряване състоянието на болните. При необходимост се осигурява и кислород, а при животозастрашаващи състояния и апаратна вентилация. β-адренергичните медикаменти и кортикостероидите не са показали достатъчен ефект в терапията на коклюша.

Антибиотичното лечение има предимно противоепидемичен ефект, тъй като намалява разпространяването на причинителя на заболяването в популацията. То не повлиява тежестта и продължителността на кашлицата. Въпреки нарастваща антибиотична резистентнос B. pertussis показва добра чувствителност към групата на макролидите. Средство на избор е:

• **Erythromycin** в доза 40-50 мг/кг/ден разпределен в 4-кратен прием с продължителност 14 дни при деца. Дозата за възрастни е 4 пъти по 500мг за 14 дни. Медикаментът се избягва при новородени поради риск от възникване на хипертрофична пилорна стеноза.

Поради липсата на този медикамент в аптечната мрежа алтернативни антибактериални средства с подобна ефикасност и по-малко странични ефекти са:

• **Clarythromycin** в доза 7,5-15 мг/кг/ден в двукратен прием с продължителност на терапевтичния курс 7 дни. Доза за възрастните е 2 пъти дневно по 500мг със същата продължителност на лечение. Не се препоръчва за лечение при новородени.

• **Azithromycin** в доза 10 мг/кг/ден за 5 дни при еднократен дневен прием и максимална доза за възрастни 500мг/ден. При кърмачета над 6 месеца, деца и възрастни дозата може да се намали наполовина за 2-5 ден на лечението. Може да се използва при новородени.

• **Trimethoprim-sulfamethoxazole** е подходящ за лечение на коклюш при непоносимост към макролиди. Терапевтичният курс е с продължителност 14 дни в доза 48мг/кг/ден при двукратен дневен прием и доза за възрастни – 2 пъти по 960мг дневно. Не се препоръчва за лечение при кърмачета под 2- месечна възраст поради риск от възникване на керниктер.

Всички пациенти се изолират до завършване на терапевтичния антибиотичен курс за ограничаване разпространяването на заболяването.

Дифтерия

Дифтерията е остро ваксино-предотвратимо, инфекциозно заболяване, характеризиращо се с фибринозно възпалителение на мястото на входната врата (лигавицата на гърлото, ларинкса, очите или кожата), тежка интоксикация и разнообразна клинична картина.

Причинител на заболяването е *Corynebacterium diphtheriae,* който е Грам (+) микроорганизъм. Продуцира екзотоксин, съставен от две субединици: А – активна част, която причинява увреждания на тъканите и органите и В - осъществява адхезията към клетъчната стена. Само токсигенните щамове могат да причиняват дифтерия.

Източник на заболяването е болният или заразоносителите (реконвалесцентни или здрави). Боледуват предимно деца до 15-годишна възраст. Болният е заразен до 14-ия ден, като след 5-ия ден от антибиотичната терапия заразността намалява. Механизмът на разпространение е въздушно-капков, по-рядко контактно битов. Възможно заразяване при консумация на мляко, вторично контаминирано с дифтерийни бактерии от носители.

Инкубационният период е от 2 до 5 дни. Клиничната картина се определя от входната врата и имунния статус. Има няколко клинични форми:

Дифтерия на гърлото е най-честата форма. Заболяването започва постепенно със субфебрилна температура, умерени или леки болки в гърлото. В следващите дни и при липса на специфично лечение, последователно се развиват т.нар. катарална, островна, сливна и разпространена форма, представени клинично според наличието и формирането на псевдомембрани. Регионалните лимфни възли са увеличени с перинодуларен оток.

Токсичната дифтерия започва остро с висока температура и от самото начало с бързо разпространяващи се извън тонзилите псевдомембрани. Развива се картината на шок. Около уголемените подчелюстни лимфни възли се образува перинодуларен оток, който в най-тежките случаи може да обхване гръдния кош под ключиците.

Дифтерия на ларинкса (дифтериен круп): Може да бъде *вторична,* след дифтерия на гърлото или да възникне самостоятелно – *първична.* Налепите на ларинкса се свличат лесно и понякога при некроза на подлежащите тъкани могат спонтанно да се откъснат и да доведат до асфиксия. Клинично са описани три фази: д*исфонична, стенотична, асфиктична*, а смъртността е висока.

Дифтерия на носа: Проявява се със серозно-кървава секреция при субфебрилна или нормална температура и слаба интоксикация.

Дифтерия на кожата: Протича с проявите на трудно зарастваща рана, по-често при лица с лоша хигиена и при алкохолици.

Дифтерия на очите: Клинично протича с картина на конюнктивит и периаурикуларен лимфаденит.

Дифтерия на половите органи: При жени може да се развие вулвовагинит.

При имунизирани лица се среща най-вече дифтерия на гърлото - като катарална или островна форма, а при наличие на налепи, те са локализирани само върху тонзилите.

Най-честите усложнения, които могат да настъпят са д*ифтерийният миокардит* (между 7 и 14 ден от началото на заболяването), парези и парализи на ЧМН, по-рядко

полирадикулоневрити и д*ифтериен остър нефротичен синдром.* Те са резултат от действието на дифтерийния екзотоксин.

Диагнозата на заболяването е клинико-епидемиологична. При съответната клиника се извършва микробиологично изследване чрез култивиране на материал взет от ръба на псевдомембраната и посявка на подходяща селективна среда (телурит или среда на Loeffler). Съмнителните колонии трябва да се тестват за продукция на токсин (тест на Елек, серологично, PCR). При предхождащо антибиотично лечение културелните резултати често са отрицателни.

Лечението включва антибиотик и противодифтериен антитоксин. Антитоксичният противодифтериен серум трябва да се приложи възможно най-рано, по метода на Безредка като дозата му е съобразена с клиничната форма – от 20 000 до 100 000 Е като дозите при деца и възрастни са еднакви. Антибиотиците, които са индуцирани са penicillin или erytromycin/ rifampicin или clindamycin за курс на лечение 14 дни, в следните дози:

- Erithromycin - 4 x 500 mg p.o.
- Penicillin G - 2 x 300 000 UI i.m. за пациенти с тегло 10 kg или по-малко и 2 x 600 000 UI за тези с тегло над 10 kg.
- Penicillin V - 4 x 250 mg p.o. в продължение на 2 седмици.

Пациентът се изолира до получаване на 2 отрицателни културелни резултата след спиране на антибиотиците. Патогенетичната терапия при тежките ларингеални форми включва ранна трахеотомия или интубация. Необходимо е мониториране на всички жизнени дейности. В случаи на антибиотична резистентност може да се приложи Linezolid или Vancomycin. Близките контактни, включително членове на домакинството и лица в пряк контакт със заразения пациент, трябва да получат постекспозиционна профилактика (PEP): Penicillin G - 600 000 UI i.m. за лица под 6 години и 1,2 милиона UI i.m. за лица на 6 или повече години. Като алтернатива може да се прилага Erithromycin - 4 x 500 mg p.o. в продължение на 7 до 10 дни или друг макролиден антибиотик.

Специфичната профилактика на дифтерия се извършваше чрез дифтериен токсоид, в състава на ваксината ДТК (дифтерия, тетанус, коклюш).

Раздел II.

ВЪЗДУШНО-КАПКОВИ ИНФЕКЦИИ С ОБРИВЕН СИНДРОМ

Използвани съкращения:

РНК - Рибонуклеинова киселина

NP – Нуклеопротеин

F – Фузионен гликопротеина

HN - Хемаглутинин-невраминидазен белтък

PCR - Полимеразната верижна реакция

НСПВС – Нестероидни противовъзпалителни средства СЗО - Световната здравна организация

РО – перорално

EBV – Вирус на Епщайн-Бар

CMV – Цитомегаловирус

dsDNA – двойно верижна дезоксирибонуклеиновата киселина ДНК - Дезоксирибонуклеиновата киселина

ЧД – Черендроб

Ат – антитела

ГДП – Горни дихателни пътища

1. МОРБИЛИ

Морбили е сред най-контагиозните респираторни инфекции. Всички хора са възприемчиви към причинителя, заболяването е повсеместно разпространено. Придобитият след преболедуване имунитет е пожизнен. Преди въвеждането на имунизацията срещу морбили епидемии са възниквали на всеки 2-5 години. След въвеждането на ваксината в България през 1969 г. заболяемостта бързо намалява. Епидемии и висока заболяемост се среща и в наши дни в Европейския континент като основно боледуват неваксинирани хора.

Определение: Остро инфекциозно заболяване с висока контагиозност, антропоноза.

Протича с температура, катар на горни дихателни пътища, макулопапулозен обрив и патогномоничен енантем-петната на Коплик.

Етиология Причинител е Morbillivirus (Measles virus). Принадлежи към сем. Paramyxoviridae, подсемейство Paramyxovirinae, род Morbillivirus – морбилен вирус.

Клинична картина. Катарален стадий: повишена температура, отпадналост, безапетитие, катарален синдром. Лицето придобива характерен вид – facies morbillosa. Продължава около три дни като в края му по букалната лигавица, на нивото на горните кътни зъби, се виждат петната на Коплик – белезникави, трудно свалящи се със шпатула, дегенеративно-некротични лезии, разположени върху силно зачервена лигавица. Общото състояние е увредено.

Обривен стадий: Ново покачване на температурата, влошаване на общото състояние и поява на обрив с характерна етапност. Започва зад ушите, бързо обхваща лицето, шията, трупа, към 5-6 ден стига до крайниците и генерализира по цялото тяло. Обривът е макуло-папулозен с тенденция да конфлуира без сърбеж. Продължава около три дни.

Рековалесцентен стадий: Започва след 6-ия ден с нормализиране на температурата и общото състояние, постепенно изчезване на обрива, който преминава през кафеникави пигментации с фина десквамация и към десетия ден от началото напълно изчезва.

Диагноза. Лабораторните тестове са необходими за потвърждаване на диагнозата като най често се използва определяне на специфични Ig M в единична серумна проба чрез ELISA. Изолирането на вируса (назофарингеален секрет, гърлен и конюнктивален секрет, хепаринизирана кръв) е важно за определяне географския му произход при първите внесени случаи. Културирането е и единственият метод за потвърждаванв на диагнозата при имунокомпроментирани. Използва се и молекулярно-биологична детекция (PCR) на вируса на морбили. Материал се взема до 5-ти ден от началото на симптомите (стерилна урина, гърлени, назофарингеални натривки, носни аспирати)

Лечение. Липсва етиологично лечение. Симптоматично и патогенетично лечение: Антипиретици: Paracetamol 15-20mg/kg; назални препарати - Xylometazoline разтвор 0,1% за възрастни и 0,05% за деца, Tramazoline разтвор 0,118%

Препарати за лечение на гърлобол под формата на таблетки за смучене или спрей, съдържащи: Антисептици - Benzalkonium chloride, 2,4-Dichlorobenzyl alcohol, Amylmetacresol, Dequalinium, Chlorhexidine, Cetylpyridinium

Рехидратация: Цели възстановяване на загубените течности с диария, повръщания и фебрилитет. Перорална при леко или средно изразена дехидратация и/или парентерална при тежките форми на дехидратация: глюкозо-солеви разтвори за интравенозна рехидратация (Sol Glucosae 5% 500 ml, Ser Glucosae 5% 500 ml и др.) с/без калиев

хлорид (Sol Kalii chlorati 15% NB!бавно венозно)

Корекция на нарушенията в киселинно-алкалното равновесие Sodium bicarbonate 8,4% по формулата на Аструп (BE x kg x 0,3)

Хепатопротектори - Silymarin 10мг/кг в три приема

NB! Кърменето не се прекъсва.

- Витамин А. В две дози на 24ч. Като дозирането е според възрастта както следва:
- <6 месеца: 50,000 IU/ден PO
- 6-11 месеца: 100,000 IU/ден PO
- >1 година: 200,000 IU/ден PO

- Антимикробни средства: поради наличие на морбилна анергия с неспецифично понижаване на неспецифичните фактори на имунната система – левкоцити, лизоцим, пропердин, с3 и с4 факторите на комплемента, при по-тежко протичане на заболяването е оправдано приложението на антибиотични средства.

Антимикробни средства при вторична бактериална инфекция:

Усложнения от страна на дихателната система (пневмония):

- При леки и средно тежки форми - перорално за 5-7-10 дни.

Широкоспектърни пеницилини: аминопеницилини (бета-лактамаза чувствителни – Amoxicillin 50-100 мг/кг/24ч. в два-три приема; бета лактамаза резистентни (комбинирани) – Amoxicillin + Clavulanic acid = Co-Amoxiclav 30-80 мг/кг/24ч в три приема)

Цефалоспорини: Cefuroxime 20-30 мг/кг/24ч. в две дози

Алтернатива: макролиди (пр. Azithromycin 15-20мг/кг в два приема)

- При тежки форми – парентерално за 5-7-10 дни или в началото парентерално и след това перорално.

Широкоспектърни пеницилини: аминопеницилини (бета-лактамаза чувствителни – Ampicillin 100-400мг/кг в четири приема; бета лактамаза резистентни (комбинирани) – Ampicillin + Sulbactam = Sultamicillin – 100-200 мг/кг/24ч. в четири приема)

Цефалоспорини: Ceftriaxone 100-150 мг/кг/24ч. в два приема

Остър среден отит – Повлияване на повишената температура и болката. При персистиране на симптомите за повече от 48 часа – Антимикробни средства – перорално или парентерално. Широкоспектърни пеницилини: аминопеницилини (бета-лактамаза чувствителни – Amoxicillin 50-100 мг/кг в два-три приема, Ampicillin 100-400 мг/кг в четири приема; бета лактамаза резистентни (комбинирани) – Amoxicillin + Clavulanic acid - 30-80 мг/кг/24ч в три приема

Цефалоспорини: Cefuroxime 20-30 мг/кг/дн. в 2 приема, Ceftriaxone 100-150 мг/кг/24ч. в два приема

Макролиди: Azithromycin 15-20 мг/кг в два приема , Clarithromycin 15-20 мг/кг в два приема

Бактерален конюктивит – промиване на очите четири пъти дневно с преварена вода или 0,9% разтвор на натриев хлорид; Антибиотични капки в двете очи за 5-7 дни

2. РУБЕОЛА

Рубеолата се приема като леко детско заболяване, но са възможни усложнения като остър бронхит, гнойна ангина, пневмония, ентероколит, артрит. С описанието на конгениталния рубеолен синдром тази инфекция се превръща в сериозен здравен проблем, което определя значимостта на имунопрофилактиката. Системната имунизация е довела до елиминиране на вродената и придобита рубеола в някои развити страни.

Рубеолата е остро инфекциозно заболяване по-често в детската възраст. Протича в две клинични форми: придобита (със слабо изразена интоксикация, обрив и увеличени лимфни възли) и вродена (водеща до тежки увреждания на зародиша и плода – аборт, сърдечни и очни дефекти, увреждане на различни органи и системи).

Причинява се от Rubella virus, единствен представител на род Rubivirus, сем. Togaviridae. Геномът е представен от едноверижна несегментирана РНК (+). Вирусът има сферична форма, икосаедрален тип симетрия и липидна мембрана. Притежава два мембранни гликопротеина Е1 и Е2 (VP 1,2) с хемаглутиниращи свойства и един негликозилиран, свързан с нуклеиновата киселина капсиден притеин С (VP 3).

Рубеолният вирус е генетично стабилен в антигенно отношение, но са описани генотипни различия между щамовете, обуславящи някои неврологични и тератогенни прояви. Видове антигени: 1. Комплемент-свързващи – лек разтворим, отговорен за образуването на комплемент-свързващите Ат и тежък, отговорен за образуването на вирус неутрализиращите Ат. 2. Хемаглутиниращи – отговорни за прикрепване на вируса към клетката гостоприемник или към мукопротеиновите рецептори на еритроцитите, като аглутинират еритроцити от еднодневни пилета, гъски, човешки 0 кр. група, отговорни за образуването също на вируснеутрализиращи Ат 3. Преципитиращи антигени – два вида (тета и йота). Вируът няма общи антигени с други Тогавируси и не дава кръстосани реакции с тях.

Епидемиология: Механизъм на предаване. Въздушно-капков и трансплацентарен. Контагиозен индекс близо 75%. Входна врата. Респираторният епител ГДП и

конюктивите.

Източник на инфекцията е човекът – болен или с атипично протичаща форма и деца с вродена рубеола, които отделят вируса в продължение на месеци. Пациентите са най-контагиозни по време на поява на обрива, но могат да отделят вируса от гърлото от 10 дни преди обрива до 15 дни след неговата поява.

Клинична картина. Остро начало с умерено повишена температура, леко изразен катарален синдром - хрема, кашлица, адинамия. Гърлото е хиперемирано, по мекото небце може да има петехии-петна на Forscheimer. Увеличават се лимфните възли - главно по тила, шията, подчелюстно, генерализирана лимфаденопатия е възможна. Увеличени тилни лимфни възли симптом на Теодор. При доста болни има хепатоспленомегалия. След 3-4 дни се появява обривът, който следва лимфаденопатията. Локализира се по лицето, трупа, крайниците, като по горните крайници е по екстензорните им повърхности, разпространява се десцедентно. Представя се под формата на петна с размер 2-4 мм, с розово червен цвят, не конфлуира, не сърби. Изчезва след 3-4 дни без десквамация и пигменация. При някои може да е по едър – rubeola morbillosa, а при други по-дребен rubeola scarlatinosa.

Рубеолна ембриопатия: При инфектиране в първия триместър. Триадата – вродена глухота, сърдечни увреди и очни увреди.

Рубеолна фетопатия: късен рубеолен вроден синдром. При заболяване след 4 месец. Наблюдават се хипотрофия, хепатоспленомегалия, с/без иктер, тромбоцитопенична пурпура, хемолиза, нарушена калцификация ан костите и др.

Диагноза.

Серологична:

Материал - Кръв или серум, взети от пациента между 4 и 28 ден след началото на клиничните симптоми. Определят се IgM антитела за рубеола по метода ELISA

Определят се IgG антитела за рубеола по метода ELISA.

Молекулярно-биологична детекция и изолация на вируса: Материал:
- Стерилната урина (10 - 50 мл сутрешна урина, събрана в стерилни контейнери за урина с обем 50 мл), събрана в рамките на 5 дни от началото на клиничните симптоми. **NB!** Стерилната урината НЕ трябва да се замразява.
- Гърлени, назофарингеални натривки, носните аспирати чрез обтриване на мукозните

мембрани на назофаринкса с тампон, поставен в стерилна вирусна транспортна среда. Пробите трябва да бъдат събрани в рамките на първите 3 дни след появата на клиничните симптоми на инфекцията.

Доказва се Р НК на вируса с полимеразна верижна реакция.

NB! При бременна в първия триместър и манифестна форма на рубеола се съветва прекъсване на бременността по медицински показания. В края на бременността може да се очаква преждевременно раждане или раждане на дете с конгенитален синдром.

При бременна, контактна на рубеола се провеждат две серологични изследвания през 10-14 дни: При еднакъв за двете изследвания нисък титър пр. 1:32 означава прекарана в миналото рубеола – бременността не се прекъсва.

Нарастване на титрите неколкократно във второто изследване означава прясна рубеолна инфекция – препоръчва се прекъсване на бременността.

Намаляване на титрите във втората проба предполага прекарана наскоро инфекция – препоръчва се прекъсване на бременността.

Лечение. Липсва етиологично лечение. Симптоматично и патогенетично лечение: антипиретици: Ibuprofen 20 мг/кг; Metamizole sodium 20 мг/кг; препарати за лечение на гърлобол под формата на таблетки за смучене или спрей, съдържащи: антисептици - Benzalkonium chloride, 2,4-Dichlorobenzyl alcohol, Amylmetacresol, Dequalinium, Chlorhexidine, Cetylpyridinium; хепатопротектори - Silymarin 10 мг/кг в три приема

Корекция на нарушенията във водноелектролитното равновесие: Перорална рехидратация и/или парентерална рехидратация с глюкозо-солеви разтвори (Sol Glucosae 5% 500ml, Ser Glucosae 5% 500mlи др.) с/без калиев хлорид (Sol Kalii chlorati 15% бавно венозно); корекция на нарушенията в алкалнокиселинното равновесие: Sodium bicarbonate 8,4% по формулата на Аструп (BE x kg x 0,3)

При вторична бактериална инфекция – антибиотично лечение в съответствие с изолирания от храчка, гърлен секрет и др. причинител в стандартни дозировки.

3. ВАРИЦЕЛА

Варицелата (varicella) е остро инфекциозно заболяване, настъпващо при първата среща на организма с Varicella-Zoster virus (VZV). Първична инфекция на варицела зостер вируса е характерна за детската възраст. Реактивацията на латентна VZV се изявява като дерматомно локализиран обрив, известен като херпес зостер.

Варицелата е остро вирусно висококонтагиозно заболяване, протичащо с характрен поломорфен обрив, катарален синдром, температура и интоксикация. 90% от случаите са в детска възраст

Етиология. Причинителят VZV е ДНК вирус, принадлежащ към сем. Herpesviridae. Има характеристика на херпес вирусите. Патогенен е само за човека и

някои маймуни. Размножава се само в човешки фибробластни клетъчни култури. Неустойчив на външни условия.

Клинична картина. Заболяването може да започне с продромален период, характеризиращ се с неспецифични прояви – интоксикация, астено-адинамичен синдром, субфебрилна температура, главоболие. 1-2 дни по-късно се появява характерния за варицелата обрив по тялото и крайниците, като задължително обхваща и окосмената част на главата (центростемителна локализация). Характерно е и наличието на енантем по усната лигавица и мекото небце, както и обхващането на увулата. Обривните единици в началото са малки (колкото лещено зърно) макули, които се превръщат за часове във везикули с бистро съдържимо, които постепенно засъхват или се превръщат в крусти. Характерно за обрива е неговото тласъчно протичане, през 1-2 дни. На всеки нов тласък температурата се повишава и се появяват нови обривни единици. Така се образува картината на т.н. псевдополиморфен обрив. Според клиничното протичане се наблюдават няколко различни по тежест форми: лека, средно тежка, тежка и фулминантна. Реконвалесцентният период се характеризира със спадане на фебрилитета, обратно развитие на интоксикационния и астено-адинамичния синдром и наличие на обривни единици в крустозен стадии, без нови ефлоресценции.
Усложнения: 1) Вторична бактериална инфекция на кожата, най-често причинена от St.aureus или Strepthococcus pyogenes; 2) Варицелна пневмония с вирусен или бактериален характер – срещаща се по-често при възрастни или имуносупресирани пациенти; 3) Засягане на ЦНС с проява на церебеларна атаксия, появяваща се около 1 седмица след появата на обрива; 4) Дифузен вирусен паненцефалит 5) Перинатална варицела – при заразяване на детето 5 дни преди или 48 часа след раждане, характеризира се с висок морталитет.

Диагноза. Диагнозата се базира на: Епидемиологични данни – контакт на болен от варицела. Клинични данни – характерна клинична картина (обривен и интоксикационен синдром) За потвръждаване на диагнозата, при нужда се използват

- ELISA – определяне на IgM и IgG антитела срещу VZV, в серум
- PCR - детекция на VZV ДНК в пустулен секрет, ликвор, очен секрет, амниотична тъкан и др.

Лечение

Етиологично лечение: Acyclovir – възрастни - 5 x 0,800 през устата или 5-10 mg/kg/тегло венозно, разпределен в пет еднакви приема в денонощието за седем дни; Valacyclovir - възрастни 3 x 1,000 през устата за пет до седем дни (препоръчва се при

имуносупресирани пациенти).

Хиперимунен VZV глобулин (VZIG), получен от пулове от донорска плазма с високи нива на VZV антитела; неговото производство е ограничено – не е наличен в България.

Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm. (IGIV) – 1 ml/kg i.v. (0,4 мг/кр.т.). Прилага се при пациенти с първични или вторични имунодефицити като допълнително лечение, а не като стандартна терапия – не е наличен в България.

Антипиретици – Paracetamol – 15-20 mg/kg

Локални препарати – ментолова пудра, пиоктанин- sol. 1%, външно

Рехидратация: Цели възстановяване на загубените течности с диария, повръщания и фебрилитет. Перорална при леко или средно изразена дехидратация и/или парентерална при тежките форми на дехидратация: вливане на водно-солеви разтвори – пр. Ser. Glucosae 5%; Sol Ringer; Sol. NaCl 0,9%.

Коригиране на евентуална метаболитна ацидоза по

формулата на Astrup: $\underline{BE.0,3.T}$= ml 8,4% $NaHCO_3$

2

Противоалергични средства при силен сърбеж: – desloratadine 5 mg за 24h; Levocetirizine dihydrochloride - 20 капки за 24h

Лечение на усложненията: антимикробни средства за лечение на локални бактериални инфекции, пневмонии и др. Според тежеста на инфекцията се прилагат интравенозно или перорално за 5-7-10 дни.

Широкоспекърни пеницилини:

- аминопеницилини - Amoxicillin p.o. 50-100mg/kg
- беталактамаза резистентни (комбинирани) – Amoxicillin + Clavulanic acid – 30-80mg/kg p.o.

Цефалоспорини

- Ceftriaxon 1-2g i.v. за 24 часа

Флуорохинолони

- Ciprofloxacin 15-30 mg/kg p.o. или 1-1,5g за 24h i.v.

Ноотропни средства при тежки форми на енцефалит

- Piracetam 4-6-8g i.v.

При нужда се прилага антиедемна терапия.

Профилактика - налична е жива ваксина срещу VZV. Ваксината срещу варицела се състои от жив атенюиран Oka щам на VZV. Ваксината е безопасна и силно имуногенна, има защитна ефикасност от 71-100%, като осигурява много по-голяма степен на защита срещу умерена и тежка варицела (95-100%). Ваксината срещу варицела се препоръчва

след 1-годишна възраст. Единична доза осигурява защита на приблизително 85% от получателите.

Консултативният комитет по имунизационни практики (ACIP) и Американската академия по педиатрия (AAP) препоръчват 2 дози от тази ваксина за всички деца.

Две дози от ваксината осигуряват 98% защита срещу варицела и 100% защита срещу тежко заболяване.

От 2022 г., в България е одобрена ваксината Varicella Vaccine (live), при лица над 12 месечна възраст, а от 2026 г. влиза в задължителния имунизационен календар на страната.

4. ХЕРПЕС ЗОСТЕР

След първична инфекция с Varicella Zoster Virus (варицела), вирусът персистира жизнеспособен, в латентно състояние в нервните ганглии и може да се реактивира при определени условия. Реактивирането на вируса клинично се изразява с папуловезикулозен обрив, сърбеж и силен болков синдром в областта на един дерматом.

Заболяването се причинява от Varicella Zoster Virus, принадлежащ към семейството на херпесните вируси. Причинителят се открива във везикулите, засегнатите тъкани и цереброспиналната течност.

Клиничната изява започва със силна болка в засегнатия дерматом, понякога съпроводена от обща отпадналост и субфебрилна температура. След 1- 3 дни по кожата на засегнатия участък се появява дребен папуловезикулозен обрив, който по-късно преминава в пустули, които конфлуират. Нови обривни единици се появяват в продължение на 5 дни, след което на 7-10-ти ден обривът завяхва – образува крусти. Възможно е някои обривни единици да некротизират, а други да са с хеморагична компонента. Въпреки изчезването на кожните лезии, болковият синдром може да персистира.

Особени клинични форми:

Herpes zoster generalisata – най-често се развива при имуносупресирани пациенти. Характеризира се с генерализиран варицелоподобен обрив, промени по лигавиците на устната кухина и често засягане на нервната система.

Ramsey-Hunt синдром – среща се при засягане на ганглия на n. facialis от VZV. За него е характерно наличието на обривни единици във външния слухов канал, намаление на слуха и загуба на вкуса от предните 2/3 на езика, наблюдава се и хомолатерална пареза на лицевия нерв (Bell’s palsy).

Herpes Zoster Ophtalmicus – засяга се n. trigeminus, по-точно неговият клон n. ophtalmicus. Заболяването започва с болки в едното око, след което се появява оточност на клепачите, зачервяване на кожата на орбитата. Появява се папулозен обрив, най-често по горния клепач. Чести усложнения са кератит, конюктивит, ретинит, атрофия на очния нерв.

Усложненията включват менингоенцефалит, енцефалит и генерализирана форма - срещат се при имуносупресирани пациенти. Менингоенцефалитът и енцефалитът започват остро с главоболие, фебрилитет, положителен менинго-радикулярен синдром, съчетан с огнищни неврологични признаци /парези и парализи на ЧМН и на крайниците/, както и с психични отклонения. Доминират церебралните прояви. Протича протрахирано с бавно нормализиране на ликворния синдром.

При имуносупресирани пациенти се наблъдява и генерализирана форма с генералиизран обрив и тежък интоксикационен синдром.

Диагнозата обикновено се поставя на базата на анамнестични данни за прекарана варицелна инфекция в миналото и характерната клинична картина. При необходимост от потвърждение или изясняване се използват следните методи:

- Серологични изследвания – най-често с метод ELISA за определяне в серум на IgM и IgG антитела срещу VZV
- PCR - детекция на VZV ДНК в пустулен секрет, ликвор, очен секрет, амниотична тъкан и др.

Етиологичното лечение включва: Acyclovir 5 x 800 mg пер ос за възрастни; 20 mg/kg 4 пъти на ден за деца до 16г. Курсът на лечение е 5-7дни.
Acyclovir i.v. - 5-10 mg/kg 4 пъти на ден, при тежки случаи на HZ; имунокомпроментирани; Acyclovir 3% очен унгвент - 5 пъти на ден. Използва се при Herpes Zoster Ophtalmicus.
Acyclovir 5% кожен унгвент – 5 пъти на ден.
Valacyclovir - възрастни 3 x 1,000 перорално за седем дни
Антиварицелен имуновенин – 1ml/kg i.v.
Антипиретици – пр. Paracetamol – 15-20 mg/kg през 4 часа
Локални препарати – ментолова пудра, пиоктанин sol. 1%
Витамини – от група В
Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm. При вторичен имунодефицит препоръчителната доза е 0,2-0,4 g/kg на всеки три или четири седмици.

Рехидратация - цели възстановяване на загубените течности с диария, повръщания и фебрилитет.

Перорална при леко или средно изразена дехидратация и/или парентерална при тежките форми на дехидратация: Вливане на водно-солеви разтвори – пр. Ser. Glucosae 5%; Sol Ringer; Sol. NaCl 0,9%.

Коригиране на метаболитна ацидоза по формулата на Astrup: $\underline{BE.0,3.T}$= ml 8,4% $NaHCO_3$
2

Противоалергични средства - дескоратадин 5 mg за 24h; левоцетиризинов дихидрохлорид 20 капки за 24h

Глюкокортикоиди: Prednisolone 1-2 mg/kg – използва се комбинирано с противовирусната терапия, при тежки форми на зостерната инфекция.

Лечение на усложненията

Антимикробни средства за лечение на локални бактериални инфекции, пневмонии и др. Според тежеста на инфекцията се прилагат интравенозно или перорално за 5-7-10 дни.

Широкоспекърни пеницилини: аминопеницилини - Amoxicillin p.o. 50-100 mg/kg;

бета лактамаза резистентни (комбинирани) – Amoxicillin + Clavulanic acid – 30-80mg/kg p.o.

Цефалоспорини:

- Ceftriaxon 1-2g i.v. за 24

часа Флуорохинолони:

- Ciprofloxacin 15-30 mg/kg p.o. или 1-1,5 g за 24h i.v.

При персистиращ болков синдром – Gabapentin p.o. 1-2x 300 mg начална доза При нужда се прилага антиедемна терапия.

5. ИНФЕКЦИОЗНА МОНОНУКЛЕОЗА

Инфекциозната мононуклеоза се причинява от Human herpes virus 4/Epstein-Barr virus в над 90% от случаите (по рядко от цитомегаловирус-първична инфекция, аденовируси и др.). В световен мащаб EBV-инфекцията се среща изключително често. Счита се, че около 90% от човешката популация е била в контакт с причинителя преди 30 годишна възраст.

Инфекциозната мононуклеоза е клиничен синдром – имунопаталогична реакция, проявяваща се при специфични обстоятелства и в отговор с инфекция с EBV. Инфекциозната мононуклеоза е остро вирусно инфекциозно заболяване, което протича с полиморфни клинични прояви, включващи температура, генерализирана

лимфаденопатия, сплено- и хепатомегалия и характерна кръвна картина.

Причинител е Epstein-Barr вирус (EBV, Human herpesvirus 4, HHV4), сем. Herpesviridae. EBV е лимфотропен вирус с изразена трансформационна способност по отношение на лимфоидните клетки в организма, поради което демонстрира онкогенен потенциал. Прицелни клетки за вируса са назалният и орофарингеалният епител и В-лимфоцитите (рецептор CD21). Има два генотипа EBV-1 и EBV-2, като между двата типа, инфектиращи човешката популация, съществува голямо сходство. Притежава линеарен двойноверижен ДНК геном(dsDNA). Вирусът е с икосаедрален тип симетрия. Има капсид, изграден от 162 капсомера с високо съдържание на аргинин и лизин. Върху капсида се разполага тегумент от 3-4 белтъка. Някои от тези белтъци са отговорни за блокиране на клетъчния синтез и активиране на ранните вирусни гени. Тегументът често е асиметричен, с вариращa ширина, с аморфна или фиброзна структура. Външната обвивка, суперкапсидът има тройна структура – два белтъчни и липиден слой в средата, представлява дериват на клетката хазяйн с инкорпорирани в нея гликопротеини, разположени като шипове – пепломери. Суперкапсидът е съставен от 12 гликопротеина, представляващи типовоспецифични вирусни антигени.

Трансмисията на вируса става от човек на човек чрез пръски от орофаринкса, съдържащи слюнка. Целуването подпомага разпространението на вируса като този път е по-чест при младежи (kissing disease). Входна врата са лигавиците на орофаринкса и горните дихателни пътища.

Клинично заболяването започва остро с триадата фебрилитет, ангина, лимфонодулопатия. Ангината-с болки в гърлото, хиперемия, оток на небните дъги и увулата, хипертрофични тонзили със сиво-белезникави налепи по тонзиларната повърхност, гъгнив, назален говор, обстукция на ГДП със затруднено дишане. Лимфните възли се увеличават още преди появата на ангината. Най-засегнато са шийните, подчелюстните, тилните (окципитални) и по ръба м.стерноклеидомастоидеус. На големина са колкото бадем или орех, неболезнени, несрастнали помежду си и с подлежащата тъкан, с меко-еластична консистенция, не супурират. С напредване на заболяването, плътността им се увеличава. Може да се оформи генерализирана лимфаденопатия. Развиват се периаденит и перигландуларен оток. В края на първата седмица се увеличават слезката и черния дроб, като по- честа е хепатомегалията. Възможен е и иктер. Възможна е появата на обрив - скарлатино- или морбилоподобен, свързан с прием на ампицилин - ампицилиново морбили. Може да се появи оток на горните клепачи - симптом на Bass.

Еволюцията е добра, общата продължителност на заболяването е 2-4 седмици.

Диагноза

Симптом	**Честота (%)**	**Специфичност(%)**
Спленомегалия	7	99
Увеличение на тилните лимфни възли	40	87
Аксиларна лимфаденопатия	27	91
Ингвинална лимфаденопатия	53	82
Фебрилитет над 37,5С	27	84
Увеличение на шийните лимфни възли	70	43
Умора	93	23

Критерии за поставяне на диагнозата инфекциозна мононуклеоза (висока специфичност, но ниска чувствителност, т.е. при малка част от пациентите с положителен серологичен тест са изпълнени всички критерии)

- Левкоцитоза, обикновено в диапазона от 12-20,000 клетки/μL
- Над 50% лимфомоноцити
- Над 10% атипични лимфоцити
- Наличие на фебрилитет, ангина, лимфаденопатия
- Положителен серологичен тест

За потвърждаване на диагнозата - серологичен тест: anti-VCA IgM

NB! Титрите на Anti- VCA IgM намаляват при повечето пациенти след 3-6 месеца, но могат да персистират при нисък титър до 1 година.

NB! Anti-VCA IgG нарастват по-късно от anti-VCA IgM антителата, но остават повишени с променливи титри за цял живот.

NB! Специфични EBV антитела може да не присъстват при деца под 2 години.

Статус	**EA**	**VCA IgM**	**VCA IgG**	**EBNA**
Липса на имунитет срещу вируса	-	-	-	-
Ранна остра инфекция	+	+	+/-	-
Късна остра инфекция	-	+/-	+	+/-
Преминала остра инфекция	-	-	+	+

VCA IgM и EA се появяват в първите седмици след заразяването, докато VCA IgG

и EBNA се появяват по-късно в хода на заболяването или рековалесцентния период.

Липсва етиологично лечение. Прилага се симптоматично и патогенетично.

Антипиретици: Ibuprofen 20 мг/кг; Metamizole sodium 20 мг/кг

Назални препарати: деконгестанти – Xylometazoline разтвор 0,1% за възрастни и 0,05% за деца, Tramazoline разтвор 0,118%.

Препарати за лечение на гърло под формата на таблетки за смучене или спрей, съдържащи: Антисептици - Benzalkonium chloride, 2,4-Dichlorobenzyl alcohol, Amylmetacresol, Dequalinium, Chlorhexidine, Cetylpyridinium

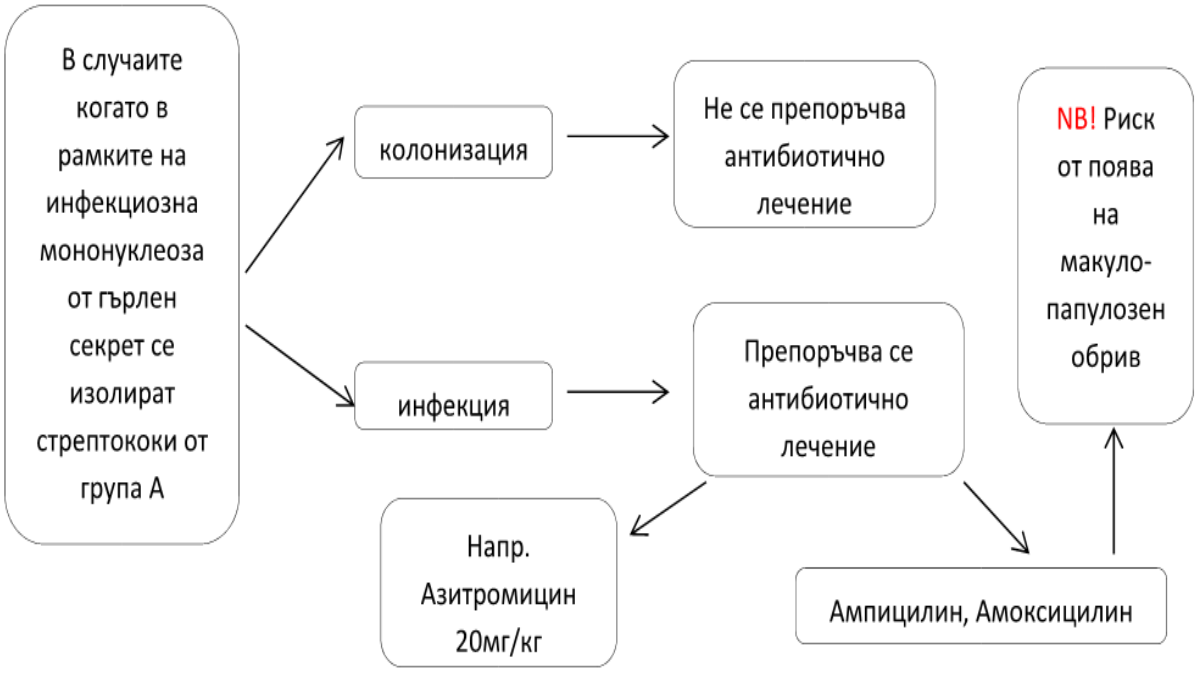
Кортикостероиди – Methylprednisolone 0,5-1 мг/кг интрамускулно или интравенозно в кратки курсове. Не се препоръчват при неусложнена мононуклеоза. Препоръчват се при обструкция на горни дихателни пътища.

Хепатопротектори - Silymarin 10 мг/кг в три приема

Корекция на нарушенията във водноелектролитното равновесие:

Перорална рехидратация и/или парентерална рехидратация с глюкозо-солеви разтвори (Sol Glucosae 5% 500 ml, Ser Glucosae 5% 500 ml и др.) с/без калиев хлорид (Sol Kalii chlorati 15% бавно венозно)

Корекция на нарушенията в алкалнокиселинното равновесие: Sodium bicarbonate 8,4% по формулата на Аструп (BE x kg x 0,3)



6. СКАРЛАТИНА

Скарлатината е въздушно-капкова инфекция. Значението на скарлатината се определя от нейното широко разпространение и сериозните усложнения от страна на сърдеично-съдовата система, опорно-двигателния апарат и отделителната система.

Остро инфекциозно заболяване, което се характеризира с токсични явления, протичащо с висока телесна температура, ангина и дребнопетнист яркочервен кожен обрив.

Причинител на заболяването е бета-хемолитичен стрептокок от група А (*Streptococcus pyogenes*). Той е Gram положителен, неподвижен, не образуващ спори, факултативно анаеробен бактерии. Някои щамове притежават капсула от хиалуронова киселина, която има изразено антифагоцитно действие. Бактерият притежава множество фактори на патогенността, някои от които са – М и F протеин, пирогенни екзотоксини, стрептолизини S и O, стрептокиназа, хиалуронидаза и др. Патогенът е относително устойчив на външни влияния, но чувствителен на дезинфектанти.

Механизмът на предаване е въздушно-капков и контактно-битов път /замърсени предмети и храни/, като боледуват предимно деца на 1-10 годишна възраст. След преболедуване може да остане реконвалисцентно носителство до 2 месеца. Наблюдават се повторни заболявания. Имунитетът е антитоксичен и антибактериален, нетраен.

Клинична картина: инкубационният период е 1-12 дни, обикновено 4-6 дни. Началото е остро, с втрисане и повишена телесна температура до 38-39 градуса, главоболие, гърлобол, повръщане, отпадналост, увредено общо състояние. Гърлото е дифузно зачервено с фоликуларна или лакунарна ангина, твърдото небце е бледо и с ясно очертана граница с мекото небце, където има по-тъмно червени петънца – енантем. Езикът е покрит с плътен бял налеп, като краищата и върхът му са чисти, под който изпъкват вкусовите папили „малинов език". Между 18-ия и 48-ия час от заболяването се появява характерен обрив по тялото и сгъвните повърхности на крайниците, лицето е набъбнало, с подчертана околоустна бледост, бузите са румено-червени. На еритемен фон се появява дребно-петнист обрив, обикновенно около космените фоликули. Кожата е суха, грапава, настръхнала „гъша кожа". Най-обилен е обривът по шията, долната част на корема и вътрешните части на бедрата. По кожните гънки /аксиларни, кубитални, коремни, шийни, коленни/ се образуват петехиални ивици „симптом на Пастиа". Поради наличната капиляротоксикоза симптомите на Хехт и Румпел–Леede са положителни. При проникване на причинителя през ранева повърхност /изгаряния/ - обилен обрив на мястото на входната врата при спокойно гърло. Често се наблюдава хепатомегалия и по-рядко спленомегалия. Към 5-7-ми ден общото състояние се подобрява, обривът

преминава и се наблюдава характерно лющене /сквамозно или ламелозно/.

Усложнения: *Ранни* /в първите 5 – 10 дни/– разпространение на процеса извън гърлото (перитонзиларен абсцес, гноен регионален лимфонодулит, мастоидит, синузит, отитис медиа, менигнит, бронхопневмония и др.). *Късни* /след 10–ти ден/ – остър постстрептококов гломерулонефрит, миокардит и остър ставен ревматизъм.

Диагнозата е клинико-епидемиологична и изолиране на бета-хемолитичен стрептокок от гърлото или други огнища при микробиологична посявка.

ПКК - левкоцитоза с олевяване и еозинофилия, ускорена СУЕ. Микробиологична – взимат се материали за изследване – гърлен секрет, кръв за хемокултура, раневи секрет, ликвор и др.

Имунологични тестове - бърз тест за наличие на Стрептококов антиген от гърлен секрет.

Серологични тестове - бърз латекс-аглутинационен тест – определяне на антителата срещу стрептолизин О.

Изследване на Антистрептолизинов титър – определяне на антителата срещу стрептолизин О.

Хоспитализирането е задължително за болни с тежки форми, такива с усложнения и по епидемични показания.

Етиологично - антимикробна терапия: Пеницилинови препарати

- Benzylpenicillin – 300 000 E/kg /24 h i.v. 4 пъти на ден за 10 дни
- Amoxicillin p.o. – 50 mg/kg 1 път на ден за 10 дни
- Sultamicillin (комбиниран препарат) – 2-3 g на ден за възрастни; 30-80 mg/kg за деца Цефалоспорини от първа генерация

Amoxicillin/clavulanic acid 2-3 x 625 или 1000 mg, за деца - Amoxicillin/clavulanic acid 156,25/5 ml и 250/62,5 в 5 ml – доза 0,4-1,2 ml/kg дневно в 3 приема. Съществува и форма с удължено действие Amoxicillin/clavulanic acid орална суспенсия за деца - 600 mg/42.9 mg/5 ml по 90/6,4 mg/kg в 2 приема и Amoxicillin/clavulanic acid табл. 1000 mg/62,5 mg 2 x 1 табл.

- Cephalexin p.o. – 2-6 g/24 h за възрастни; 50-100 mg/kg за деца за 10 дни Макролиди
- Clarithromycin – 15 mg/kg/24 h на два приема за 10 дни
- Azythromycin – 12 mg/kg на ден за 5дни
- Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm.

Интравенозен имуноглобулин е показан при пациенти с първичен и вторичен имунодефицит като допълнително лечение към стандартната терапия.

Симптоматично и патогенетично лечение:

Антипиретици – Paracetamol – 15-20 mg/kg; рехидратация - цели възстановяване на загубените течности с диария, повръщания и фебрилитет - перорална - при леко или средно изразена дехидратация и/или парентерална при тежките форми на дехидратация: вливане на водно-солеви разтвори – Ser. Glucosae 5% - 500 ml; Sol Ringer-500 ml; Sol. NaCl 0,9% -500 ml.

Противоалергични средства: Desloratadine 5 mg за 24 h; levocetirizine dihydrochloride 20 капки за 24 h

Витамини – витамин В комплекс, витамин С

Лечение на усложненията: При наличие на вторична бактериална инфекция, по преценка може да се добави втори антибиотик:

- Цефалоспорини - Ceftriaxon 1-2 g i.v. за 24 h
- Флуорохинолони - Ciprofloxacin 15-30 mg/kg p.o. или 1-1,5 g за 24 h i.v.

Профилактика: няма специфична. Болнична изолация – 6 дни, в дома – до 10 дни, при тежки форми – до клинично оздравяване. Контактните се наблюдават 12 дни.

Раздел III.
ЧРЕВНИ ИНФЕКЦИИ С ДИАРИЕН СИНДРОМ

Използвани съкращения:

mg-милиграми

kg-килограм телесно тегло

g-грам

h-часове

i.v.-
интравенозно

мл- милилитри

кр. захар –
кръвна захар

ИХТ-имунохроматографски
тестове PCR-молекулярно-
биологични методи ПКК-пълна
кръвна картина
ДКК-дифернециална кръвна картина

СУЕ-скорост на утаяване на
еритроцитите СЗО-Световна Здравна
Организация
Zn2+-цинк
NaCl-натриев хлорид

KCl-калиев хлорид

NaHCO3-натриев бикарбонат
Meq/L-
милиеквиваленти/литър V
ml-обем в милилитри

1. Въведение

Диарийните заболявания са третата водеща причина за смърт при деца на възраст от 1 до 59 месеца. Всяка година диарийните заболявания убиват около 443 832 деца под 5 години и още 50 851 деца на възраст от 5 до 9 години.

Значителна част от диарийните заболявания могат да бъдат предотвратени чрез безопасна питейна вода и адекватна санитария и хигиена.

В световен мащаб всяка година има близо 1,7 милиарда случая на детски диарийни заболявания.

Диарията е водеща причина за недохранване при деца под 5-годишна възраст.

Близо 1/3 от случаите на диарийни заболявания се дължат на вирусни агенти, останалите се причиняват от бактерии или протозои. Вирусните чревни инфекции обикновено протичат без наличие на патологични примеси от слуз и/или кръв, докато за бактериалните чревни инфекции е характерна кървава диария. През последните три десетилетия са открити много нови микробни причини за диария.

2. Етиологични агенти

Редица лаботратории могат да идентифицират етиологичния агент при над три четвърти от пациентите, които са хоспитализирани с чревни инфекции

По-често срещаните чревни инфекции в нашата страна са вирусните, като в детската възраст най-честият етиологичен вирусен агент е ротавирус, следван от нора-, адено- и астровирусите.

Ротавирусните гастроентерити протичат обикновено тежко, с високи стойности на температурата, фебрилитетът при тях понякога достига до/над 40º градуса, а изпражненията са с остра кисела, неприятна миризма. При продължаваща диария и ненавременно лечение бързо се стига до дехидратация на организма.

Норовирусните гастроентерити трябва да се подозират през зимния сезон при пациенти с повръщане. В една част от болните норовирусниюят гастроентерит може да протече или само с повръщане или само с диария. Обикновено половината от болните са със субфебрилитет.

Аденовирусните чревни инфекции се срещат най-често във възрастта под две години. При тях обикновено диарията е първият симптом, последван в следващото едно-две денонощия от повръщане, след което долно-диспептичните прояви персистират. В част от пациентите е налице субфербрилитет.

Астровирусните чревни инфекции наподобяват ротавирусните. Срещат се основно при деца в предучилищна възраст, но може и при по-големи деца.

Освен по-горе изброените основни групи вируси и други вируси могат да са причина за диариен синдром (ентеровирус 22, пикорнавируси и пр.)

Бактериалните чревни инфекции са по-рядко срещащи се и за тях трябва да се мисли при наличие на патологични примеси от кръв и/или слуз в изпражненията.

Салмонелози, шигелоза, колиентерити, кампилобактериоза са едни от най-широкоразпространениете у нас бактериални чревни инфекции.

Салмонелозният ентерит трябва да се подозира при анамнестични данни за консумация на яйца, риба, месни пастети, по-рядко млечни продукти. Заболяването започва обикновено остро с изразен токсоинфекциозен синдром и с обилни течни жълтозеленикави изпражнения, примесени със слуз и по-рядко кръв.

Шигелоза се подозира при наличие на колитен, хемоколитен и токсиинфекциозен синдром.

Колиентеритите са заболявания, които се срещат предимно при кърмачета. Рядко боледуват деца и възрастни.

Кампилобактериозата се характеризира с многократни изхождания на течни, зелени изпражнения с примеси от слуз, слуз и кръв, а понякога и гной. Диагнозата се предполага при данни за консумация на сурово мляко или месо с недостатъчна термична обработка или при контакт с животни, особено ако те са с диария.

Йерсиниози се подозират при данни за контакти с кучета, свине, консумация на недобре термично обработени млека, месо. Заболяването може да протече и с разнообразни органни поражения - мезентериален лимфаденит, артрирти, абсцеси, холецистит, менингит. Обичайна е хепато-спленомегалията. Често по кожата се появява и обрив.

Псевдомембранозният (Cl.difiicile) колит протича с токсиинфекциозен синдром, диария, левкоцитоза и хипоалбуминемия. За диагнозата от значение е употребата на антибиотични медикаменти в момента или в предходните 30 дни.

Бактериалните хранителни отравяния могат да се причинят от Cl.perfringens, B.cereus, стафилококи. Подозират се при консумация на храна с неизвестен или изтекъл срок на годност, която са опитвали поне няколко човека и всички те имат оплаквания.

Ботулизъм е заболяване, което трябва да се подозира при консумация на консервирани храни и продукти. Офталмоплегичният синдром и булбарната симптоматика са насочващи за диагнозата.

Коремният тиф се характеризира с висока и продължителна температура, повече от 6-8 дни, увредено общо състояние, замъглено съзнание, хепатоспленомегалия, относителна брадикардия, обрив.

3. Клинична картина на чревните инфекции с диариен синдром

Най-характерните прояви за острите чревни инфекции с диариен синдром са: остро начало, висока температура, гадене с повръщане, болки в корема и диариен синдром с/или без наличие на патологични примеси.

Табл. 1. Класификация на острите чревни инфекции, според патофизиологичния тип на диарията (Кривущев, 2014)

Патофизиологичен тип на диарията	Възможен причинител
Осмотична диария	• Rotavirus • Norovirus • Astrovirus • Enteric adenovirus (types 40/41) • Enterovirus
Инвазивна диария	• *Shigella spp.* • *Salmonella spp.* • *E. coli (EPEC, EIEC)* • *Yersinia spp.* • *Campylobacter spp.*
Секреторна диария	• *E. coli (ETEC)* • *Vibrio cholerae* • *Clostridium spp.* • *Salmonella spp.* • *Staphylococcus spp.* • *Bacillus cereus*

В следствие на диарийния синдром с или без повръщане, се развива дехидратация. Според тежестта си, дехидратацията може да бъде лека, умерена или тежка, а според осмоларитета, който се определя основно от нивото на натрий в серума, тя се класифицира като изотонична, хипотонична или хипертонична (Табл. 2).

Табл. 2. Класификация на дехидратацията (Radlović et al., 2015)

Критерий	Класификация
Според степента на загуба на телесно тегло	• Лека (<5%) • Умерена (5–10%) • Тежка (>10%)
Според осмоларитет	• Изотонична (275–295 mOsm/kg) • Хипотонична (<275 mOsm/kg) • Хипертонична (>295 mOsm/kg)
Според нивото на натриемията	• Изонатриемична (Na+ 130–150 mmol/L)

Критерий	Класификация
	• Хипонатриемична (Na+ <130 mmol/L) • Хипернатриемична (Na+ >150 mmol/L)

За поставянето на *диагнозата* са необходими следните задължителни изследвания:

ПКК, СУЕ микробиологично изследване на фецес, изследване за вирусни етиологични агенти (ротавируси при деца под пет години), изследване на урина при по-големите деца и възрастните. При трета степен на дехидратация е необходимо да се проследят съответно кр. захар, йонограма, урея и креатин, както и да се изследва киселинно- алкалното състояние (pH).

По преценка на лекуващия лекар, в зависимост от съпътстващите заболявания на пациента, изследванията могат да се разширят. Препоръчително е кръвната картина да се взема на гладно.

При вземането на материал за микробиологично изследване е изключително важно вземането на фецес да става от прясно депонирани изпражнения. Взема се материал, колкото грахово зърно. При наличие на воднисти изпражнение количеството на взетия материал трябва да бъде поне 2 мл. При съмнение за шигелоза материалът трябва да бъде взет от първите порции фецес, като се избягва да се взема материал, съдържащ кръв. При съмение за салмонелоза се препоръчва материалът да бъде взет от последните порции фецес. Доколкото е възможно е необходимо всички проби (фецес) да пристигнат максимално бързо до съответната микробиологична лаборатория. Копрокултурата е основен метод за диагностика на бактериалните чревни инфекции. За някои от тях е възможно да се прилагат ИХТ методи.

В случай, че се обсервира вирус като етиологичен агент, материалът или трябва да се изпрати максимално бързо до съответната микробиологична (вирусологична) лаборатория или ако това не е възможно да се постави в стерилен съд и да се съхранява при температура от минус 70 градуса. Същият трябва да се достави до съответната лаборатория в хладилна чанта. Вирусните агенти биха могли да се докажат посредством ИХТ, ELISA или PCR- методи.

4. **Лечение на остро протичащите чревни инфекции с диариен синдром**

Лечението на пациенти с остри инфекциозни диарии се започва веднага

4.1. Патогенетичната рехидратираща терапия е задължителна, а в много случаи

и животоспасяваща. При състояние на хиповолемичен шок е с неотложна спешност ***Основна цел на патогенетичната терапия е възстановяване на отклоненията във водно- електролитния баланс с цел поддържане жизнено важните функции на организма.***

В амбулаторната и стационарната практика за перорална терапия се прилагат:
Стандартен разтвор на СЗО, съдържащ 3,5 g NaCl, 1,5 g KCl, 2,5g NaHCO3 и 20 g глюкоза на прах, разтворени в 1 литър преварена вода.

Пероралната рехидратация трябва да продължи около 4 часа в дози: 50 ml/kg/тегло – за лека степен дехидратация (I степен); 100 ml/kg/тегло за средно изразена дехидратация (II степен) със скорост на подаване на течността 10-15ml в интервал от 15 минути.

Текущите загуби се възстановяват по 10 ml/kg или ½ - 1 чаена лъжица разтвор на всяко диарично изхождане.

Парентерална рехидратация се прилага при дехидратация втора и трета степен или при по леки случаи с невъзможен прием през устата поради повръщане, отказ и пр.

За осъществяването на парентерална рехидратация се използват два подхода - индивидуализиран и унифициран. За индивидуализирания подход при възрастни се използват:

- Изотонични електролитни разтвори - Sol.Natrium chloratum 0,9% 500ml
- Въглехидратни разтвори - Ser.glugosae 500ml
- Колоидални разтвори - Ringer 500ml
- Разтвори за коригиране на киселинно – алкалното равновесие - Sol. NaHC03 8,4% 15ml

Скоростта на въвеждане на разтворите е 25 – 30 ml/min през първите 1– 2 часа, след което - съобразно текущите загуби и дневните нужди

При деца се изчислява воден обем на база дневни нужди: I - во тримесечие по 150 мл/кг.т

II- ро тримесечие по 120 мл / кг.т

Над 6 мес. до 2 год. по 100 мл /кг.т

или:

Тегло под 10 кг – По 100 мл/кг.т

Тегло от 11 до 20 кг: 1000 мл + 50 мл/кг.т дневно за всеки кг над 10 кг. Тегло над 20 кг: 1500 мл + 20 мл/кг.т дневно за всеки кг над 20 кг.

Възрастни: 2000 до 2400 мл/дневно.

Електролити:

Натрий и хлор в дози по 1 – 3 mEq/ kg

Калий – по 2 – 3 mEq/kg; /при възрастни 50 mEq /дневно/ Корекция на КАС – по формула на Аструп: Количеството ml $NaHCO_3$ = BE x kg на пациента x 0,3/възрастни пациенти/; 0,4/подрастващи/; 0,5 /кърмачета. Прилага се 1/3 до ½ от необходимото количество в 5% глюкозен разтвор.

Общите принципи на парентералното лечение на дехидратация включват: Определяне на теглото на пациента; Определяне на началните загуби + текущите загуби + дневните нужди от вода и електролити. Осъществяване на динамично наблюдение на общото състояние и обективния статус (тонус, тургор на кожата, език и видими лигавици, голяма фонтанела, особено в кърмаческа възраст), температура, пулс, кръвно налягане, диуреза, загуби от изхождания и повръщания; лабораторни показатели (хематокрит, КАС, йонограма).

При *тежка дехидратация* се дава начален болус от 20 мл/кг за 20 минути. Той може да се повтори при липса на отговор /неадекватна диуреза, хипотония, хипотермия, заплашващи симптоми като нарушено дишане и др. (се препоръчва бърза сърдечно-съдова и дихателна реанимация).

При *хипотонична дехидратация* (Na < 125 mEq/L) или *изотонична* (Na = 130 - 150 mEq/L) дехидратация се изчисляват необходимите течности и електролити за първите 24 часа и се вливат ½ от тях през първите 8 часа, а останалото количество в следващите 16 часа.

При *хипертонична* дехидратация (Na >150 mEq/L) корекцията се пресмята за 48 часа. При Na >180 mEq/L и K > 7 mEq/L се налага диализа.

Не се влива калий преди поява на диуреза! (с изключение на диабетна кетоацидоза). За всеки градус при темепература над 37 градуса се налага увеличение на течностите с 12%.

Друга препоръчителен унифициран разтвор, който се използва е със следния състав: Ser. Glucosae 5% +KCl 15% - 10 ml +Sol. $NaHCO_3$ 8,4% - 15 ml +Sol.glugosae 5% ad 500 ml.

Този разтвор е намерил своето приложение след 1980 г, когато школата на Hirschron в САЩ го предлага за парентерална рехидратация при кърмачета с диариен синдром. Той се базира на клиничните данни затова, че леталитет е по-нисък при болни с режим на рехидратация с по-големи количества на внесения натрий, с по-висока ефективна негова концентрация и с по-малко количество свободна вода. Този унифициран разтвор съдържа Na – 90 mmol/l, K - 40 mmol/l, 8,4% $NaHCO_3$ – 40 mmol/l, Cl - 100 mmol/l в 5% разтвор на глюкоза. Предимствата му са, че може да се приложи при всички видове на

дехидратация до няколко часа (6-12ч.) и води до бърза рехидратация, рядко се стига до хипернатриемия и хиперхидратация. Особено полезен е този метод в състояния на шок, когато възможно най- бърза намеса е необходима, до получаване на необходимите изследвания.

Симптоматични средства - антдииарийни медикаменти, пробиотици, микроелементи (напр. Zn2+), спазмолитици, антимиметици и антипиретици.

Подходящ препарат за лечение на водниста диария е препаратът racecadotril. За възрастни се прилага 3 х 100 мг (под формата на капсули). За деца на разположение са прахчета от 10 и 30 мг. Дозата в детската възраст е 1,5 мг/кг/телесно тегло/прием. Пробиотиците също биха могли да имат ползотворен ефект. На разположение в аптечната мрежа на страната са препарати, съдържащи различни щамове дрожди.

Микроелементът цинк се препоръчва особено при деца с чести епизоди на диария и това е препоръка от СЗО, поради факта че повишава чревния имунитет.

Спазмолитици, които могат да се приложат са drotaverine, hyoscine butylbromide. Drotaverine е под формата на таблетки от 40 мг или под формата на ампули от 40 мг. Прилагат се не повече от 120 мг за денонощие. За облекчаване на остри чревни колики при възрастни дозата се движи между 40-80 мг интравенозно. При деца дозата е 1-2 мг/кг телесно тегло.

Hyoscine butylbromide е под формата на таблетки от 10 мг или под формата на ампули – 20 мг/мл-1мл. Максималната дневна доза за възрастни е 100 мг. При деца над 6 години препарата би могъл да се приложи в доза 0,3-0,6 мг/кг телесно тегло до 4 пъти дневно. Максималната дневна доза в детската възраст е 1,2 мг/кг телесно тегло.

Други алтернативни спазмолитици също биха могли да се прилагат при коремна болка по преценка на лекуващия лекар. С оглед диференциално-диагностичните състояния, свързани с остър хирургичен корем при неповлияване на симптоматика или при съмнение за остър хирургичен корем е необходима консулатация със специалист по хирургически болести.

За повлияване на повръщането биха могли да се приложат антимиметици като Metoclopramide hydrochloride или Ondansetron. Metoclopramide hydrochloride съществува под формата на таблетки от 10 мг или под формата на ампули-10мг/2 мл. Максималната дневна доза е 30 мг. В детската възраст е желателно препаратът да се избягва или да се прилага в краен случай, но никога без да е рехидратиран пациента. Препоръчителната доза е 0,1 до 0,15 mg/kg телесно тегло, приета до 3 пъти на ден. Максималната доза за 24 часа е 0,5 mg/kg телесно тегло.

Ondansetron съществува под формата на ампули от 8 мг/4 мл т.е 2 мг/1 мл. Обичайната доза за възрастни е 4 мг интравенозно или интрамускулно. Максималната дневна доза

е 8 мг. За деца дозата е 0,1 мг/кг/тегло като максималната дневна доза е 4 мг.

Антимиметичните препарати, особено в детска възраст трябва да се прилагат само по строга преценка на лекуващия лекар и по възможност трябва да се избягват поради нежеланите странични ефекти, особено на препарата Metoclopramide hydrochloride в ранната детска възраст.

Диетата на болните с диарен синдром е въглехидратно-адсорбираща и включва сухар, обикновени бисквити и солети. При кърмачетата на естествено хранене кърменето не се преустановява, а се продължава. Децата на изкуствено хранене консумират безлактозни диетични млека.

Етиологична терпия: Антимикробни препарати се прилагат само по строги индикации и е желателно да се прилагат след получване на резултата от микробиологичното изследване на фецес, а когато клиничната картина на пациента е тежка и резултатът не е готов би могло да се стартира емпирична антибактериална терапия спрямо клиничната картина на пациента:

Шигелози - Ceftriaxone - възрастни: неусложнени случаи: 250 mg IM веднъж дневно, не повече от 4 g/дневно; при тежки инфекции: 1-2 g IV веднъж дневно или два пъти дневно, не повече от 4 g/дневно; Деца: 50 mg/kg/дн., IV/IM, не повече от 1.5 g/дн. за 5 дни;

Ciprofloxacin - 500 mg PO два пъти дневно за 5 дни, не се препоръчва при деца; Trimethoprim-sulfamethoxazole – SMX/TMP 800 mg/160 mg PO два пъти дневно за 5 дни; Деца <2 месеца: не се прилага >2 месеца: SMX/TMP 25/5 mg/kg PO два пъти дневно за 5 дни

Azithromycin - възрастни: 1-ви ден: 500 mg PO, 2-ри до 5-ти ден: 250 mg PO веднъж дневно; Деца: <6 месеца не се препоръчва, деца >6 месеца:1-ви ден: 12 mg/kg PO веднъж дневно, не повече от 500 mg/дн; от 2-ри до 5-ти ден: 6 mg/kg PO веднъж дневно, не повече от 250 mg/дн.

Клостридийни колити - за лечението на клостридийни колити се използват препаратите Fidaxomicin 2 x 200 mg per os за 10 дни, Vancomycin 4 x 125 mg per os за 10 дни.

При тежки и фулминантни форми се препоръчва комбинация Vancomycin 4 x 500 + Metronidazole 4 x 500 mg i.v. Удачно е и приложението на Rifaximin 0,200 в доза 3 x 2 табл за период от 10-14 дни.

• **Генерализирани форми на салмонелози (септични състояния) и при рискови пациенти:** Ciprofloxacin – възрастни: 500 mg PO два пъти дневно за 7 дни; Azithromicin

възрастни: 1000 mg PO веднъж дневно за 5 дни или 1000 mg PO на 1-ви ден, след което 500 mg PO веднъж дневно за 6 дни; Ceftriaxone – възрастни: 2 g IV веднъж дневно за 7-14 дни; деца:50-75 mg/kg IV на 12h

Холера - за лечението на холерата средство на избор е tetracycline hydrochloride. Дозата на препарата е 2 грама/24 часа. Алтернативен препарат е doxycycline. Прилага се 3 х 100мг. Ако болните повръщат първите дни препаратите биха могли да се дават парентерално. Алтернативни препарати са аминоглюкозидите и флуорохинолоните, които се прилагат в обичайните дозировки в петдневен курс.

• **Коремен тиф -** Ciprofloxacin – възрастни: 500 mg PO два пъти дневно за 7 дни; Azithromicin възрастни: 1000 mg PO веднъж дневно за 5 дни или 1000 mg PO на 1-ви ден, след което 500 mg PO веднъж дневно за 6 дни; Ceftriaxone – възрастни: 2 g IV веднъж дневно за 7-14 дни; деца: 50-75 mg/kg IV на 12 h

Кампилобактериоза - Azithromycin - Възрастни: 1-ви ден: 500 mg PO; 2-ри до 5-ти ден: 250 mg PO веднъж дневно; деца:<6 месеца не се препоръчва >6 месеца: 1-ви ден: 12 mg/kg PO веднъж дневно, не повече от 500 mg/дн. 2-ри до 5-ти ден: 6 mg/kg PO веднъж дневно, не повече от 250 mg/дн.

Ciprofloxacin - възрастни: 500 mg PO два пъти дневно за 5-7 дни;

Clindamycin - възрастни: 150-300 mg/dose PO на 8h; деца:8-20 mg/kg/d PO в три или четири дози, не повече от 1.8 g/дн или 20-40 mg/kg/дн IV разделени в три или четири дози, не повече от 4.8 g/дн.

Doxycycline - възрастни: 200 mg PO/IV незабавно и 100 mg след 12 ч., последвано от 100 mg два пъти дневно за 3 дни или 100-200 mg PO за 14 дни; деца: >8 г.: 2-5 mg/kg/дн. PO в 1-2 разделени дози; PO, да не преминава 200 mg/дн.

Meropenem – при MDR - възрастни 3 х 1,0 (2,0) I.V.; деца 3 х 20-40 mg/kg

Генерализирани форми на йерсиниоза – Ciprofloxacin - възрастни: 500 mg PO два пъти дневно за 3 дни; <12 г.: не се препоръчва; Levofloxacin - възрастни и деца >12 години : 500 mg PO/IV веднъж на 24h; Ceftriaxone - възрастни: 1 g IV веднъж дневно за 3 дни; новородени: >7 дни: 25-50 mg/kg/дн. IV/IM; не повече от 125 mg/дн деца: 50-75 mg/kg/дн. IV/IM на 12h; не повече от 2 g/дн.

Колиентерити - антибиотични средства се препоръчват при „пътническа диария“: Rifaximin – >12 години : 3 х 200 mg за 3 дни p.o.; Ciprofloxacin – възрастни и деца >8 години: 500 mg PO два пъти дневно; 400 mg IV на 12h, деца: <8 г.: не се прилага; Doxycycline – възрастни:100 mg PO на 12 h за 5 дни, деца >8 г.: 2 mg/kg тегло PO разделени в два приема на 1-ви ден, след това 1 mg/kg тегло PO веднъж или два пъти

дневно; Trimethoprim/sulfamethoxazole - възрастни: 160 mg/800 mg TMP/SMZ PO/IV на 12 h; деца: <2 месеца: не се прилага >2 месеца: 8 mg/40 mg/kg/дн. TMP/ SMZ PO на 12 h за 10 дни.

След етиологично доказване на причинителя, при липса на бактериологично саниране, се предприема лечение по антибиограма и с други антибиотици – цефалоспорини – III генерация, карбапенеми и други.

Раздел IV.
ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ

Използвани съкращения:

DAAs – директно – действащи антивирусни средства

SVR12 – траен вирусологичен отговор на 12 – та седмица

SVR24 - траен вирусологичен отговор на 24 – та седмица

GLE/PIB - Glecaprevir/ Pibrentasvir

SOF/ VEL - Sofosbuvir/ Velpatasvir

SOF/VEL/VOX - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

SOF/LDV - Sofosbuvir/Ledipasvir

GZR/EBR - Grazoprevir/Elbasvir

OBV/PTV/r + DSV - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir

ГКС - глюкортикостероиди

Вирусният хепатит продължава да бъде основен здравен проблем както в развиващите се, така и в развитите страни. Постигнат е, обаче, значителен напредък в усилията за превенция, диагностициране и лечение на това заболяване. В основата си вирусните хепатити са заболявания с безсимптомно, леко и аниктерично протичане. Клинично проявените и иктерични форми са следствие на разпознаване на вирусните антигени върху повърхността на чернодробните клетки от имунната система на гостоприемника и атакуването им от цитотоксичните Т – лимфоцити с последващо развитие на остър некроинфламаторен процес. В 90 – 95 % етиологичните причинители на острия вирусен хепатит са 5-те патогенни хепатотропни вируси: хепатитните А (HAV), В (HBV), С (HCV), D (HDV) и Е (HEV) вирусни (таблица 3). Много други вируси (и заболявания) могат да причинят хепатит, обикновено като компонент на мултисистемно заболяване. Такива са вирусите на херпес симплекс, цитомегаловирус, вирус Epstein-Barr, варицела-зостер вирус, HIV, рубеола, аденовируси, ентеровируси, парвовирус В19, арбовируси.

Табл. 3. Основни характеристики на хепатотропните вируси

Генетичен материал	**HAV RNA**	**HBV DNA**	**HCV RNA**	**HDV RNA**	**HEV RNA**
Инкубационен период	15-19	60-180	14-160	21 – 42	21 - 63
Предаване					
□парентерално	рядко	да	да	да	не
□фекално- орално	да	не	не	не	да
□полово	не	да	Рядко	да	не
□перинатално	не	да	необичайно (5-15%)	да	не
Хронична инфекция	не	да	да	да	не
Фулминантен хепатит	рядко	да	рядко	да	да

Клинично проявените иктерични форми протичат в три ясно разграничени фази: предиктерна, иктерна и реконвалесцентна. По правило те са със самоограничаващ се ход и в 90-95% завършват с оздравяване. Фулминанттният хепатит са наблюдава в 1-2 % основно при HBV и HDV инфекциите. Леталитетът е висок – 50-80%.

Диагностика на острите вирусни хепатити:

Хепатит А - За потвърждаване на диагнозата остър вирусен хепатит А могат да се изследват антитела от IgM клас **(anti HAV IgM +).** За целта най-често се използва методиката ELISA.

Изследването на нуклеинова киселина (**PCR метод**) е златният стандарт за диагностика на виремични стадии на хепатитна инфекция.

Хепатит В - Първият маркер, който се появява след инфектиране с HBV е **HBsAg** – след 1-12 седмици, средно 8-12 седмици. Циркулиращият HBsAg предшества увеличението на серумните трансаминази и появата на клиничните симптоми с около 4-6 седмици. В типичните случаи HBsAg става неоткриваем средно 1-2 месеца след отзвучаването на иктера. Следващият маркер, който се появява след около 1-2 седмици след появата на HBsAg са антителата срещу HBcAg - **anti-HBc IgM**. Паралелно със или малко след появата на HBsAg се появява **HBV DNA**. По същото време се появява и **HBeAg**, следващият серологичен маркер на заболяването. Неговата поява съвпада с интензивна вирусна репликация, наличие на високи нива на HBV DNA. Съществуват, обаче и случаи, когато поради налични мутации не може да се синтезира HBeAg. След изчезването на HBsAg се появяват антитела **anti-HBs**. Те са белег за преболедуване или ваксиниране и маркер за наличен

протективен имунитет срещу повторно заразяване. Има случаи, при които съществува интервал между изчезването на HBsAg и появата на anti-HBs – прозоречен период, в който единственият маркер за налична или скорошна HBV инфекция е anti-HBc. Anti-HBc IgM персистира в първите 6 месеца, след което се заменя от anti-HBc IgG.

HBV антигени и HBV ДНК са установени и в екстрахепатални структури: лимфни възли, костен мозък, циркулиращи лимфоцити, слезка, панкреас. Това показва, че вирусът на хепатит В може да се реплицира в структури извън черния дроб. HBV не предизвиква увреда в тези структури. Но се предполага, че те могат да служат като резервоар на вирусни частици при определени обстоятелства.

Производството на антитела срещу HBsAg (anti-HBs) осигурява защитен имунитет и антителата могат да бъдат открити при пациенти, които са се възстановили от HBV инфекция, или при тези, които са били ваксинирани. Антитела срещу HBcAg (anti-HBc) се открива при почти всеки пациент с предишна експозиция на HBV и показва, че има малко ниво на персистиращ вирус, както се вижда от риска от реактивиране при лица, които са подложени на имунна супресия, независимо от техния анти-HBs статус. **Anti-HBc IgM е показателен за остра инфекция или реактивиране, докато Anti-HBc IgG е показателен за хронична инфекция**. Въпреки това активността на заболяването не може да бъде разбрана само с помощта на този маркер. Антителата срещу HBeAg може да подсказват за нерепликативно състояние, ако има неоткриваема HBV ДНК или появата на основни/преядрени варианти и хронично HBV HBeAg-отрицателно заболяване.

Хепатит D - При пациенти, които са /+/ за HBsAg се изследват антитела към HDV (anti-HDV). При положителен резултат се изследва PCR за HDV РНК. При положителен резултат се изследват стойностите на аланинаминотрансферазата (ALT). Повишените стойности изискват лечение. При нормални стойности се прави оценка на чернодробната фиброза чрез чернодробна биопсия, фиброскан, серумни маркери за фиброза. При фиброза в стадий от 0 до 3 се препоръчва мониторинг на HDV РНК и ALT на всеки 3 месеца и при данни за прогресия на заболяването се препоръчва лечение. При фиброза над 2 стадий се препоръчва лечение.

При пациенти с /+/ антитела срещу HDV (anti-HDV), но негативна HDV РНК се касае за предишна HDV инфекция и не е необходимо лечение.

Хепатит С - Вирусната РНК (HCV RNA) е първият лабораторен маркер, който се появява и предшества увеличението на чернодробните ензими и появата на антитела (anti-HCV). Антителата не са достоверен маркер за остра инфекция. HCV РНК може да бъде открита в рамките на няколко дни след заразяване с HCV (доста преди появата на anti HCV) и персистира по време на HCV инфекцията. Чрез използването на чувствителни

молекулярни тестове за HCV РНК, се установи наличието на HCV в лимфоцитите на периферната кръв на заразени лица.

Хепатит Е - Острата инфекция с вируса на хепатит Е се диагностицира при имунокомпетентни индивиди въз основа на откриването на **анти-HEV IgM.** Анти-HEV IgM обикновено започват да се повишават 4 седмици след инфектирането и остават откриваеми в продължение на 2 месеца след началото на заболяването. Тестът за наличие на анти-HEV IgM се извършва чрез откриване на специфични IgM антитела, насочени срещу набор от рекомбинантни вирусни антигени чрез ензимен имуноанализ (ELISA) или имунохроматографски методи.

След експозиция, **вирусната РНК** може да бъде открита непосредствено преди началото на клиничните симптоми както в пробите от кръв, така и в изпражнения. HEV РНК става неоткриваема в кръвта около 3 седмици след началото на симптомите, а в изпражненията след 5 седмици. Имунокомпрометирани индивиди (като пациенти с автоимунен хепатит, които получават имуносупресори) винаги трябва да бъдат тествани за HEV РНК, ако има подозрение, че са заразени, тъй като сероконверсията може да се забави при тези пациенти.

Основните принципи в лечението на острия вирусен хепатит най-общо могат да бъдат обобщени по следния начин:

1.1. постелен режим до намаляване на иктера;

1.2. диета, по – рестриктирана до 30-ия ден с ограничаване на мазнини, по-широка до 6 месеца след оздравяване;

1.3. хепатопротективна терапия

А) адекватен енергиен баланс – вливания на глюкозни разтвори. Черният дроб

„обича“ тези инфузии. Вливат се Ser. Glucosae 5%, Sol. Glucosae 5%, Sol. Glucosae 10%. Някои автори препоръчват добавяне на Insulin 8 E на 500 ml, калиев хлорид 10 ml в 500 ml, витамини C, B2, B6, E. Витамин B1 да се избягва – засилва стеатозата на черния дроб – кофактор на метилмалонил синтетазата – стъпка 1 в синтезата на мастни киселини.

Б) хепатопротектори. Съществуват много класификации, най – общоприета е следната.

- **мембранни чернодробни хепатопротектори**. Предимството е в регенерирането на увредените клетки. Пример – Фосфолипиди от соеви зърна.
- **антиоксиданти.** Тук можем да ги разделим на следните 3 групи: растителни

препарати – производни на silymarin (сух екстракт от бял трън), препарати, оптимизиращи метаболизма на чернодробната клетка – Ademetionin, витамини – витамин Е.

Silymarin е лекарствен продукт, изолиран от плодовете на растението бял трън. Той активира белтъчния и фосфолипиден синтез в увредените чернодробни клетки, стабилизира клетъчните им мембрани, свързва свободните радикали (антиоксидантно действие), като по този начин предпазва от вредни влияния чернодробните клетки и подпомага тяхното възстановяване. **Дозировка: 3 х 90 – 330 (440 мг) /дневно.** При деца под 12 години приложението да се прецени внимателно! Доза 2-3 х 22,5 – 50 mg.

Есенциални фосфолипиди – предлагат се под формата на капсули и са от соев произход, капсули от 300 mg. Те съответстват по химическа структура и действие на фосфолипидите, произвеждани в черния дроб на човешкото тяло. Внесени с лекарството те се вграждат в мембраните на чернодробните клетки и през тях преминават в жлъчката и нормализират нарушената чернодробна функция и активността на ензимите му, стабилизират чернодробните мембрани, което спомага за регенериране на чернодробната тъкан. Повлияват нарушения липиден метаболизъм по пътя на улесняване на липидния транспорт. Стабилизира жлъчния сок. Дозировка 3 х 1-2 табл до 1800 mg/ дн.

Ademetionin - нормално се среща в редица органи и тъкани на човешкия организъм и играе важна роля в множество биологични процеси. В черния дроб той поддържа механизмите, предотвратяващи появата на интрахепатална холестаза (задържане на жлъчен сок в черния дроб). При тежки чернодробни увреждания, както и чернодробна цироза е установено значително понижение на адеметионина в черния дроб, което от своя страна крие риск от появата на жлъчен застой. Прилагането на адеметионин при пациенти с цироза води до възстановяване на неговото количество и съответно предотвратява застоя на жлъчка (жлъчен сок). Начално лечение: препоръчителната доза е 10-25 mg/kg телесно тегло на ден, приета през устата. Обичайната начална доза е 500 mg на ден, като общата дневна доза не трябва да надвишава 1 500 mg. Поддържащото лечение е от 500 до 1 500 mg на ден, приети през устата.

Ademetionin за венозно приложение е под формата на лиофилизиран прах и разтворител и се предлага във флакони 500 mg/5 ml за интравенозни и мускулни инжекции. Подходящата доза Ademetionin за интравенозно приложение трябва допълнително да се разтвори в 250 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза и да се влее бавно в рамките на 1 до 2 часа. Препоръчителната доза е 5-12 mg/kg телесно тегло

на ден, въведена интравенозно. Обичайната начална доза е 500 mg/ден интравенозно или интрамускулно, общата дневна доза не трябва да надхвърля 1 000 mg за 2 седмици.

Сериозен недостатък на препарата е, че за да окаже своя ефект трябва да се приема минимум 6 – 8 седмици.

Особени форми на протичане Холестатичен хепатит

Терминът „холестатичен хепатит“ е въведен от Гордън през 80-те години на миналия век, за да обозначи тези форми на хепатита, при които се наблюдава сигнификантно по- високи стойности на билирубина и сигнификантно по–дълго задържане на иктера в сравнение с класическите среднотежки форми на протичане. Стойностите на трансаминазите флуктуират, може да се наблюдава и кръстосване на „кривите“ на билирубина и трансминазите. Засилват се диспептичните оплаквания, астенията, хипохолията, сърбежът. Цялостно е с добра прогноза.

Особености при лечението:

- Приложение на антибиотици с жлъчна екскреция. Такива са Ampicillin fl. 1 g, доза 150 – 200 мг/кг/дн в 3-4 апликации (най – общо 4 x 2 g при възрастен), Ceftriaxone flac. 1 и 2 g – доза 100-200 mg/kg в 2 приема (най – общо 2 x 2 g I.V.), Ceftazidime flac 1 и 2 g. Доза: 3 x 2 g/дневно. Целта на приложението на антибиотици е да се намали резорбцията на токсини от интестиналната флора, които се предполага, че имат роля в патогенезата на заболяването, особено в случите с т. нар. реактивен холецистит.
- Приложение на Ademetionin (вж. По-горе)
- Приложение на очистителни средства (Lactulose)

При развитие на **отоци и/или асцит (т. нар. оточно – асцитна форма)** се включват диуретици: Furosemide tabl или amp. 20 mg през 1-2 дни и Spironolacton tabl. 3 x 2.

Фулминантен хепатит

Фулминантната чернодробна недостатъчност (остра чернодробна недостатъчност) е клиничен синдром, резултат от масивна некроза на хепатоцити или от тежко функционално увреждане на хепатоцитите. Синтетичните, екскреторните и детоксикиращите функции на черния дроб са тежко увредени. Срива се протеинсинтезиращата функция на черния дроб. Наблюдава се в 1-2% от случаите,

основно при остра HBV инфекция (или HBV + HDV), но леталитетът е висок (> 50-80%). Диагностичните критерии са: биохимични данни за остро чернодробно увреждане (обикновено < 8 седмици продължителност), без данни за хронично чернодробно заболяване; коагулопатия, определена като протромбиново време (PT) > 15 сек или INR > 1,5, в случай, че не е коригирано с витамин К; при клинични данни за хепатална енцефалопатия или PT > 20 sec или INR > 2 независимо от наличието на клинични данни за хепатална енцефалопатия. Лечение:

- Етиологично – Lamivudine 2 x 100 mg или Tenofovir dysoproxyl fumarate 245 mg при ОВХ В;
- Патогенетично – антиедемна терапия – Mannitol 1 g/kg в 4 инфузии или 4 x 1 g/kg при деца, последван от инфузии на Ser. Glucosae 4 x 1-1,5 пъти дозировката на Mannitol.
- Комбинирана хепатопротективна терапия, желателно с Ademetionin I.V. + Sylimarine.
- L-ornitine L-aspartate. Използва се за лечение на неврологичните усложнения на остри вирусни хепатити (хепатална енцефалопатия). Приложение: ампули 0,5 g/ml 10 ml в началните прояви до 8 ампули/24 часа. Прилага се чрез перфузор със скорост 5 g/час
- Хранене през стомашна сонда – само въглехидрати
- Оксигенация през назален катетер
- Стомашни и чревни промивки 2 пъти дневно
- Хипербарна оксигенация, противопоказана е при хеморагични прояви и мозъчен оток.
- Поддържане на КАМ и електролитния баланс
- Прясно – замразена плазма
- Антибиотик с жлъчна екскреция – Ampicillin
- Единственият рационален терапевтичен способ е чернодробната трансплантация

2. Лечение на острите вирусни хепатити с противовирусни средства

2.1. Остър вирусен хепатит В

Доскоро преобладаваше схващането, че тъй като острият вирусен хепатит В е самоограничаващо се заболяване, завършващо по правило с оздравяване в 95% от

случаите, няма смисъл да се започва лечение с противовирусни средства. Това твърдение се базира на схващането, че във фазата на разгърната хепатитна инфекция репликацията вече е изцяло под контрол на имунната система, която оттук нататък играе ключова роля в понататъшния ход на заболяването – т.е. репликацията вече прогресивно спада до неоткриваеми стойности. Днес се знае, че в този момент, а и след него имаме налично размножаване на вирусни частици, най малкото в екстрахепатални структури (например имунни клетки) и доловима посредством съответните чувствителни методики (Real – time PCR). Нещо повече, вирусната HBV DNA има съответните ефекти върху имунната система – активация на имунни клетки, възпаление, синтеза на медиатори. Това е един от предполагаемите патогенетични механизми на имунната свръхактивация, която тласка хепатитната инфекция по посока на остра чернодробна недостатъчност. Така, дълго е дискутиран въпросът за лечението с противовирусни средства във фазата на остра HBV инфеция.

Медикаментът Lamivudine е с относително нисък генетичен праг на резистентност. Изваден е от схемите за дългосрочно лечение на хроничен хепатит В. За краткосрочни курсове, обаче (3-6 месеца) в подобни случаи е много подходящ. Дозировка 2 х 100 mg/дневно.

Медикаментът Entecavir е по – нов препарат с висока генетична бариера на резистентност, също подходящ за краткосрочни курсове. Дозировка 1 mg/дневно (1 табл./дневно). Необходимо е изследване на HBV DNA. Продължителността на приложение на посочените средства е въпрос на дебати. Широко възприето е мнението, че това трябва да е до негативиране на HBsAg и впоследствие лечението продължава до общ курс 6 месеца, поради опасността от реактивиране на персистираща ссс HBV DNA (т.е. до очистването й).

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) е перорален антивирусен медикамент от първа линия, използван за дългосрочно лечение на хроничен хепатит В, който ефективно потиска вирусната репликация и предотвратява увреждането на черния дроб. Той се отличава с висока бариера на резистентост, като 92%–96% от пациентите постигат вирусологичен отговор (неоткриваема ДНК) при дългосрочно лечение, което често позволява регресия на фиброзата и цирозата. Може да бъде приложен при остър вирусен хепатит В с тежко или протрахирано протичане.

2.2. Вирусен хепатит D

Вирусът на хепатит D (HDV) е РНК вирус, който принадлежи към семейство *Cystoviridae.* HDV причинява уникална инфекция, която изисква помощта на HBV

вирусни частици за репликация и заразяване на хепатоцитите. Представлява практически HBV вирусна частица, от чието ядро е „извадена“ ДНК на хепатитния вирус и е „вмъкната“ РНК на HDV, а във външната липопротеинова обвика на HBV е добавен HDV антиген.

HDV се предава парентерално. Рисковите фактори за инфектиране включват интравенозна употреба на наркотици (IVDU) и многократни кръвопреливания. Предаването по полов път е по-малко ефективно, отколкото при HBV. Перинаталното предаване е рядко.

Широко разпространената ваксинация срещу хепатит B в развитите страни е помогнала за намаляване на случаите на HDV инфекция. Първоначалните проучвания показват, че около 15-20 милиона души са коинфектирани с HDV и HBV по света. По-нови проучвания показват, че глобалното разпространение на HDV е вероятно два до три пъти по-високо от предишните оценки.

Едновременната **коинфекция** с HBV и HDV се среща при 5-15% от тези с HBV и води до фулминантна чернодробна недостатъчност при 1% от пациентите. HBV-HDV коинфекцията е най-агресивната форма на вирусен хепатит. Възможен изход от заболяването е пълно клинично възстановяване и изчистване на HBV и HDV.

Инфекцията с HDV при пациент, който вече е положителен за повърхностния антиген на хепатит B (HBsAg), е известна като **суперинфекция** и води до фулминантна чернодробна недостатъчност при 5% от пациентите. Приблизително 80-90% развиват хронична HDV инфекция. Тези пациенти прогресират по-бързо до развитие на цироза и могат да развият хепатоцелуларен карцином. HDV може да се реплицира в рамките на хепатоцита, но изисква повърхностен антиген на хепатит B (HBsAg) за да се осъществи репликацията. Смъртта на чернодробните клетки може да настъпи поради директния цитотоксичен ефект на HDV или чрез медииран от гостоприемника имунен отговор. Репликацията на HDV има тенденцията да потиска репликацията на HBV, т.е. пациентите с хепатит D обикновено имат по-ниски нива на HBV ДНК. HDV антигенът се експресира предимно в ядрата на хепатоцитите, понякога обаче се открива в серума. Според последни данни HDV може да се сглобява в различни вирусни частици задно с гликопротеини от други вируси, като хепатотропни, така и нехепатотропни. Това потвърждава хипотезата, че HDV може да се реплицира в отсъствието на HBV. До момента обаче, коинфекции с други вируси не са доказани.

Инфекцията с вируса на хепатит D (HDV) е клинично неразличима от другите форми на вирусен хепатит. Около 90% от пациентите са асимптоматични. Инкубационният период е 21-45 дни, но може да бъде по-кратък в случаи на суперинфекция. Клиничната картина на заболяването може да варира от остра, самоограничаваща се инфекция до остра,

фулминантна чернодробна недостатъчност.

Различават се следните клинични форми: остра коинфекция, остра суперинфекция, независима – латентна HDV инфекция

Острата коинфекция настъпва при едновременно заразяване HBV + HDV. В повечето случаи е самоограничаващо се заболяване. Само 2-7 % от случаите хронифицират. Фулминантният ход е по-чест – наблюдава се при 2-20% от случаите. Може да се наблюдава двуфазно покачване на стойностите на ALT**.**

Остра суперинфекция се наблюдава у хронично инфектирани с HBV лица, като от значение е дали болният е здрав носител или с хроничен хепатит В. Тук острата инфекция може да е много тежка, като се наблюдава фулминантен ход в 2-20% от случаите**.** При суперинфекция се наблюдава хронифициране на HDV в 80-90%**.**

Независима „латентна HDV инфекция“ е описана у трансплантирани болни. Както е установено HDV може да се размножава независимо от HBV. Вътреядрено в хепатоцита се установява HDV антиген. В серума, обаче, не се установява нито HDV RNA, нито HBsAg. Това вероятно е свързано с реинфекция на алографта. И тъй като той получава хомоложен anti-HBV имуноглобулин с оглед блокиране реинфектирането му от циркулираши HBV вирусни частици, паралелната HBV инфекция е блокирана и зрелите HDV частици не могат да излязат в кръвния ток.

Хроничната чернодробна инфекция може да доведе до краен стадий на чернодробно заболяване и свързани усложнения (фиброза, чернодробна декомпенсация и хепатоцелуларен карцином), както и автоимунни прояви.

Bulevirtide е първият одобрен медикамент за лечение на HDV. Той получава условно одобрение от Европейския съюз (ЕС) през юли 2020 г. От 2025 г. е на разположение и в България. Bulevirtide е първият в класа инхибитор на навлизане на HDV, който блокира навлизането на вируса в чернодробните клетки чрез свързване с котранспортиращия полипептид на натриев таурохолат (NTCP). NTCP е рецептор на клетъчната повърхност, експресиран в базолатералните мембрани на хепатоцитите, който е необходим за навлизането на HBV и HDV. Медикаментът е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит D (делта) (hepatitis delta virus, HDV) при HDV-РНК позитивни в плазма (или серум) възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и тегло най-малко 10 kg с компенсирано чернодробно заболяване.

2.3. Остра HCV инфекция

Острата HCV инфекция е симптоматична в 20-25% от случаите, иктерична в 20-40 % от симптоматичните форми. В 40 % от симптоматичните форми настъпва самоочистване

и негативиране на HCV RNA в рамките на 6 месеца. Преди се опитваше интерфероново лечение при персистиране на HCV RNA повече от 6 месеца след началото на острата фаза (хроничен хепатит С). Нещо повече, започваше се и ранно интерфероново лечение на острата инфекция (втори-трети месец от началото на иктера при наличието и персистирането на HCV-RNA). С въвеждането на безинтерефероновите режими, които доведоха до успеваемост в 95% и повече на лечението на HCV, първоначално лечението на хроничната HCV инфекция с директно действащи противовирусни средства (DAA) се отлагаше до 6-ия месец след началото на инфекцията (цена на лечението, възможност за спонтанно очистване, спорният момент относно генериране на резистентност при стартиране на лечението на този етап). Успеваемостта на лечението с DAA се базира на факта, че те повлияват ключови регулаторни моменти в циклите на репликация и персистиране на генетичен материал на вирусната частица, а също и защото персистирането става в цитоплазмата на хепатоцита, а не в ядрото му (откъдето би било трудно да се „извади“). Вече лечението на острата HCV инфекция се обмисля при диагностицирането и. Оттук нататък се следват препоръките за лечение на **хронична HCV инфекция.**

Крайната цел на терапията с директно действащи антивирусни средства (DAAs) е постигането на недоловима HCV RNA в кръвта чрез чувствителен анализ (≤ 15 IU/ml) на 12-та седмица (SVR12) или на 24-та седмица (SVR24) след края на лечението. Съвпадимостта между резултатите от двете изследвания е >99%. Постигането на SVR се приема за дефинитивно излекуване от инфекцията с HCV. Генотиповете на HCV и подтиповете на HCV генотип 1 (1a или 1b) трябва да се изследват преди началото на лечението, тъй като определят избора на терапия и нейната продължителност. В случаите, когато anti-HCV антителата са положителни, а HCV RNA не се открива, лицата трябва да се ретесват за HCV RNA 12 и 24 седмици по-късно, за да се потвърди окончателно изчистването на HCV.

Използването на известни лекарствени агенти (като carbamazepine и phenytoin), индуциращи цитохром P450 /P-glycoprotein, са контраиндицирани при всички DAAs режими, поради риск от значително намаляване концентрациите на DAAs. При пациенти с HIV инфекция, получаващи антиретровирусна терапия, да се прецени съвместимостта на съответния режим за лечение с терапията, която получава пациентът.

От откриването на директно действащите медикаменти за лечение на HCV до сега знанията в тази насока и препаратите претърпяха практически истинска революция.

На таблица 4 са показани директно действащи антивирусни средства (DAAs), които се прилагат в Европа от 2018 год. за лечение на HCV инфекция.

Табл. 4. Безинтерфероново лечение с DAAs на HCV инфекция

Комбинация	**Действие**	**Генотип**	**Доза**
Sofosbuvir 400 mg	NS5B инхибитор	1, 2, 3, 4, 5, 6 (само в комб. с други DAAs).	1 табл. дневно
Sofosbuvir/Velpatasvir 400 mg/ 100 mg	NS5B инх./ NS5A инх.	1, 2, 3, 4, 5, 6.	1 табл. дневно
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 400 mg/ 100 mg/ 100 mg	NS5B инх./ NS5A инх./ NS34A инх.	1, 2, 3, 4, 5, 6.	1 табл. дневно
Glecaprevir/Pibrentasvir 100 mg/ 40 mg	NS3-4A инх./ NS5A инх.	1, 2, 3, 4, 5, 6.	3 табл. дневно
Sofosbuvir/Ledipasvir 400 mg/ 90 mg	NS5B инх./ NS5A инх.	1, 4, 5, 6.	1 табл. дневно
Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg	NS5A инх./ NS34A инх.	1b	2 табл. дневно
Dasabuvir 250 mg	NS5B ненуклеозиден инх.		2x1 табл. дневно
Grazoprevir/Elbasvir 100 mg/50 mg	NS3-4A инх./ NS5A инх.	1a, 1b, 4.	1 табл. дневно

Схемите на лечение с DAAs са различни за различните HCV генотипове са представени на табл. 5:

Таблица 5. Схеми на лечение при пациенти с HCV инфекция с комбинирани DAAs.

HCV Генотип	**GLE/PIB**	**SOF/VEL**	**SOF/VEL/VOX**	**SOF/LDV**	**GZR/EBR**	**OBV/PTV/r + DSV**
Генотип 1a	8 седм.	12 седм.	Не*	8 седм.	12 седм. (HCV	Не

					RNA ≤ 800 000 IU/ml)	
Генотип 1b	8 седм.	12 седм.	Не*	8 седм.	8 седм. (F0-F2) 12 седм. (F3)	8 седм. (F0F2) 12 седм. (F3)
Генотип 2	8 седм.	12 седм.	Не*	Не	Не	Не
Генотип 3	8 седм.	12 седм.	Не*	Не	Не	Не
Генотип 4	8 седм.	12 седм.	Не*	12 седм.	12 седм. (HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml)	Не
Генотип 5	8 седм.	12 седм.	Не*	12 седм.	Не	Не
Генотип 6	12 седм.	12 седм.	Не*	12 седм. Не	Не	Не

*Лечението с SOF/VEL/VOX е ефективно, но не е от полза поради същата ефективност на двойните комбинирани режими.

Пациенти, инфектирани с HCV подтип 1b без цироза, могат да получат комбинацията Ombitasvir, Paritaprevir и Ritonavir + Dasabuvir за 8 седмици, ако чернодробната фиброза е ≤ F2.

Лечението с Sofosbuvir/Ledipasvir може да бъде скъсено до 8 седмици при пациенти без цироза и с HCV генотип 1, ако чернодробната фиброза е ≤ F2.

Лечението с Grazoprevir/Elbasvir може да бъде скъсено до 8 седмици при пациенти с HCV подтип 1b инфекция, ако чернодробната фиброза е ≤ F2.

2.4. Лечение на пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV инфекцията

Всички пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV инфекция трябва да се имат предвид за терапия. Остър холестатичен хепатит или наличието на умерена до обширна фиброза или портална хипертония една година след трансплантацията предсказва бърза прогресия на заболяването и загуба на присадката, и изисква спешно антивирусно лечение.

Пациентите с посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 1, 4, 5 или 6 инфекция без цироза (F0-F3) или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvir/Ledipasvir или с комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvir/ Velpatasvir за 12 седмици без да е необходимо имуносупресивно адаптиране на лекарствената доза.

Пациентите с посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 2 или 3 инфекция без цироза (F0-F3) или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Sofosbuvir/Velpatasvir за 12 седмици без да е необходимо имуносупресивно адаптиране на лекарствената доза.

Пациентите с посттрансплантационен рецидив на HCV генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 инфекция без цироза или с компенсирана цироза (Child-Pugh A), с eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Glekaprevir/Pibrentasvir за 12 седмици. Следене и адаптиране на имуносупресията е необходимо по време и след края на лечението.

Пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV и с декомпенсирана цироза (Child-Pugh B или C), инфектирани с HCV генотипове 1, 4, 5 и 6 трябва да бъдат лекувани със Sofosbuvir/Ledipasvir или с Sofosbuvir/Velpatasvir за всички HCV генотипове заедно с Ribavirin (1000 или 1200 mg при пациенти с тегло съответно <75 kg или ≥75 kg) за 12 седмици. Началната доза на Ribavirin в тези случаи е 600 mg дневно с последващо напасване в зависимост от поносимостта.

Пациенти с посттрансплантационен рецидив на HCV и с декомпенсирана цироза, контраиндикации за използване на Ribavirin трябва да получат 24 седмици лечение със Sofosbuvir/Ledipasvir (генотипове 1, 4, 5 и 6) и Sofosbuvir/Velpatasvir (всички генотипове) без RBV.

2.5. Глюкокортикостероидното лечение на острите вирусни хепатити

Въведени са още през 1952 г. и то в доста високи дози – 1000 mg/ дн при възрастните предвид техните качества на противовъзпалителни, противоалергични и антитоксични препарати. След предишното увличане по тяхното приложение, днес се знае, че те трябва да се прилагат по строго определени показания, спектърът на които все повече се стеснява:

- Заплашваща хепатална кома. Много автори все още твърдят, че практически в този момент няма какво друго да се приложи. Съвременните знания за имунопатогенезата на острите вирусни хепатити показват, че в този момент имунологичната каскада вече е задействана и практически вече е „късно“ да се действа с тях.
- Тежък холестатичен хепатит, пролонгирани тежки иктерични форми. Но само при ОВХ В! При ОВХ А днес се знае, че практически нямат ефект - механизмът на възникване на холестатичния хепатит вероятно там е друг (има и директно действие на вируса върху холангиолите и жлъчните пътища).
- Автоимунни усложнения на хепатитите – увреждане на хемопоезата. Острите автоимунни бъбречни усложнения при остри хепатити (например мембраннопролиферативен гломерулонефрит при ОВХ В) са казуистика.

Ако се вземе решение за прилагането на ГКС, дозата е 1-2 mg/kg за 12-15 дни при бързо намаляване на дозата им – т. нар. каскадна схема.

Рискове от прилагането им:

- Повишен риск от хронифициране на хепатита
- Задържане на HBsAg – немията след 3-ия месец
- Развитие на вторични бактериални и гъбични септични състояния
- Развитие и на други процеси, в резултат на предизвиканата от тях имуносупресия
- Изостряне на стомашна и дуоденална язва с перфорации

Затова прилагането им на сляпо, без показания, е наречено в литературата „трансаминазна козметика“.

Специфична профилактика на вирусните хепатити:

Вирусен хепатит А - има налична ваксина. Тя съдържа инактивиран вирус като моноваксина (Hepatitis A (inactivated) vaccine (adsorbed)) или комбинирана и срещу хепатит В (Hepatitis A (inactivated) and hepatitis B (rDNA) (HAB) vaccine (adsorbed)). При моноваксината се прилагат 2 дози: 1 ml IM (първична доза) и бустерна доза 6-12 месеца след първичната доза. Може да се препоръча и на пътуващи в ендемични за заболяването страни: 1 ml IM, приложена най-малко 2 седмици преди очакваното излагане на HAV. За лица, които не са били предварително ваксинирани с ваксина срещу хепатит А, се прилага дозата веднага щом се обмисли пътуване, след което и 2-ра доза по горната схема.

Ваксината се прилага и като профилактика след експозиция (PEP) за HAV - 1 мл IM. Не се изисква втора доза за PEP, но за дългосрочен имунитет се препоръчва поставяне и на втора доза. Комбинираната ваксина се прилага в три дози: 0, на 1-ви и 6-ти месец.

Вирусен хепатит В - Има одобрени три ваксини срещу хепатит В (HepB), които се състоят от един рекомбинантен повърхностен антиген на хепатит В (HBsAg), произведен в дрожди – (Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed)), (Hepatitis B Vaccine, Recombinant) и адювантния продукт (Hepatitis B vaccine (recombinant DNA, adjuvanted)).

У нас е налична моноваксината (Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed)), както и като съставна част на петкомпонентни и шесткомпонентни ваксини, включени в задължителния имунизационен календар. Пълният курс на ваксиниране срещу хепатит В се състои от три апликации, което може да постигне нива на anti-HBs > 10 милиона IU/mL при приблизително 95% от ваксинираните лица. Имунокомпетентните лица, които получават пълната серия от 3 дози, са защитени за неопределено време. В този случай Консултативния комитет по имунизационни практики (ACIP) не препоръчва мониториране на титрите на anti-HBs. Такова мониториране на титрите обаче се препоръчва при имунокомпрометирани пациенти, здравни работници, деца, родени от HBsAg-позитивни майки и сексуални партньори на HBsAg-положителни пациенти. За тези групи се препоръчва мониториране на титрите на антителата в рамките на 1-2 месеца след ваксинацията и се препоръчва повторна ваксинация за неотговорилите. Препоръките за наличните ваксини са както следва: серия от 3 дози **(Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed))**: 1 ml (20 mcg) IM на 0, 1 и 6 месеца;

ИНФЕКЦИИ НА ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА

Използвани съкращения:

ЦНС – централна нервна система ME – менингоенцефалит
КАТ – компютърна аксиална томография ЧМН – черепно-мозъчни нерви
МРС – менинго-радикулерен синдром ЛХМ - лимфоцитарен хориоменингит VZV – варицела зостер вирус
CMV – цитомегаловирус
HSV – херпес симплекс вирус
T. gondii – токсоплазма гонди
i.m. – интрамускулно
i.v. - интравенозно

Инфекциите на ЦНС са разпространени в цял свят, обхващат всички възрастови групи. Те са редки, но животозастрашаващи усложнения при системни инфекции и се характеризират с висок леталитет. Според локализацията на процеса се различават менингити, енцефалити, миелити, полирадикулоневрити, както и различни комбинации от тях. Освен това те се разделят още на първични и вторични. Първичните менингити, енцефалити и менингоенцефалити са резултат от директно проникване на причинителите в централната нервна система, а вторичните се изявяват като последица от основното инфекциозно заболяване или съпътстващо системно заболяване. Те възникват едновременно с него – параинфекциозно, което се случва по-рядко. По-често се манифестират след затихване на основната симптоматика – постинфекциозно. Може да възникнат както епидемично, така и спорадично.Бактериалните инфекции на ЦНС представляват сериозен проблем в инфекциозната патология. Локализацията и тежестта на възпалителния процес са важни за еволюцията на заболяванията. По-голямата част от серозните менингити се предизвикват от вируси, а болшинството от гнойните

менингитиот бактериален причинител.

1. Етиология: вируси, бактерии, гъби, паразити и др. От етиологичните причинители най-често се срещат вирусите и бактериите.

1.1. Най-чести причинители на бактериални невроинфекции

Най-често срещаните причинители на **бактериален** менингит за деца и възрастни са Streptococcus pneumoniae и Neisseria meningitidis, следвани от Haemophilus influenzae. След въвеждане на ваксина срещу Haemophilus influenzae честотата на този менингит рязко спадна. Съвременната класификация поставя на трето място по честота менингитите, причинени от Listeria monocytogenes. Той е по-чест при имунокомпрометирани пациенти. Като сравнително чест причинител, заедно с Грам /-/ бактерии (особено Escherichia coli K1) се среща и при новородените. Неонаталният менингит представлява по-малко от 10% от случаите на менингит, но смъртността при него е много висока - над 50% от смъртните случаи. Най-честият причинител на бактериални невроинфекции е Streptococcus pneumoniae, но той предизвиква вторични заболявания, най-често е отогенен при хронични отити и мастоидити. Следващ по честота и единственият представител на първичните бактериални менингити е причиненият от Neisseria meningitidis. Не много чест, но може да предизвика разнообразна клинична картина и да се стигне до Свръхостър менингококов сепсис. Останалите по честота етиологични причинители са: Staphylococcus spp., Streptococcus spp. и Pseudomonas (0.3 %).

2.2 Най-чести причинители на вирусни невроинфекции

Вирусният менингит се среща по-често от бактериалния и обикновено има сезонен характер и добра прогноза. Най-честите причинители на вирусни менингити са Ентеровирусите. Те засягат всички възрастови групи. Съставляват 80-95% от случаите на невроинфекции с идентифициран етиологичен агент. Заразяването става предимно по фекално-орален път, посредством орални секрети и по-рядко чрез капков аерозол. Вирусите се реплицират в лигавицата на орофаринкса и гастро-интестиналния тракт. В рамките на първите 24-48 часа вирусът може да бъде изолиран от гърлен секрет и изпражнения. Респираторните инфекции и гстроентерити се изявяват след инкубационен период от 2-3 дни. Екскрецията на вируса от орофаринкса обикновено продължава няколко седмици до месец, докато от изпражненията - до 3-4 месеца. Най-често EV заболявания се представят с неспецифичен фебрилитет, зачервено гърло, главоболие, отпадналост, обриви, повръщане и диария с продължителност 3 дни. Разновидности на EV инфекция са болест на уста-ръка-крак, Бостонски екзантем,

херпангина, плевродиния, миокардит, перикардит, конюнктивит, менингит, енцефалит. Основно за възникване на невроинфекции са отговорни вирусите от род Coxsacki-B (отговорен за над 60% от менингитите при децата под 3-месечна възраст) и ECHO (серотиповете 4, 6, 7, 9, 11, 13 и 30). Най- честата клинична проява е менингитът- 75%, докато енцефалит се описва в по-малко от 15% от случите. По правило ентеровирусните менингити преминават в рамките на няколко дни без остатъчни неврологични последици. Имунитетът след преболедуване е типово-специфичен и не предпазва от инфекция с други серотипове

Херпес симплекс (HSV-1 и HSV-2) вирусните менингити и менингоенцефалити (ME) са други вирусни инфекции на ЦНС сред възрастни и деца. Честотата им варира между 5 и 10 случая на 1 000 000 население годишно. Особено уязвими към патогенното действие на тези вируси са новородените, при които може да се стигне до фатален изход, както и имунокомпрометирани пациенти. Неонаталният менингит е най-често последица на заразяване in utero или по време на раждането с HSV-2. Заболяването се характеризира с изключително висока смъртност и оставено без адекватна терапия завършва в над 80% от случаите летално. Смъртността остава висока дори и при стартиране на противовирусна терапия и е около 20%. Дори и при успешно проведено лечение често се описват остатъчни неврологични прояви като епилептични припадъци и различни по тежест паметови нарушения. При възрастни пациенти заболяването протича с тежка клинична картина, психически отклонения, характерни промени в темпоропариеталния дял на мозъка, доказвани чрез КАТ. Оздравяването също може да е съпроводено с остатъчни прояви. С тези вируси се свързва и Моларетовия менингит - рядко срещаща се, доброкачествена рекурентна инфекция на менингите, при която се наблюдава спонтанно оздравяване. Реактивирани в хода на лъче и/или химиотерапия херпесвирусни инфекции могат значително да влошат състоянието на онкологичните пациенти.

Цитомегаловирусен менингоенцефалит – често у новородени като вродена невроинфекция – протича с общомозъчна симптоматика и огнищни промени: гърчове, промени в съзнанието, хемипарези, хиперкинезии. Нормален или беден ликворен синдром.

Варицелен енцефалит – появява се на 2-8 ден от началото на заболяването или с прояви на церебелит с благоприятна прогноза или с тежко протичане при кърмачета с остатъчни неврологични промени. Също с нормален или беден ликворен синдром.

Лимфоцитарен хориоменингит (ЛХМ) –протича с остро начало, интоксикационен синдром, силно главоболие, ретробулбарни болки, инекцция на конюнктивите, лимфополиадения, МРС (продължителен), двувълнова t крива,

психични смущения, адинамия, възможни са енцефалитни прояви по време на II-та t вълна, продължителен ликворен синдром.

Грипните вируси могат да предизвикат сериозно заболяване при лица от всички възрастови групи, включително и при напълно здрави индивиди. При хората над 65 г. заболяемостта е по-ниска, но процентът на тежките случаи и смъртността в тази възрастова група и при пациентите с хронични заболявания са най-високи. При 12- 30% от болните с грип се развива различно по тежест засягане на ЦНС. В повечето случаи тези усложнения започват на 2- 4 ден от началото на заболяването. Най- често увреждането на нервната система се изявява под формата на: токсичен мозъчен оток, серозен или хеморагичен менингит, енцефалит, менингоенцефалит. По-рядко се наблюдават моно- и полиневрити, изолирани парези на N. facialis, диенцефалити и др. Грипните поражения на ЦНС се дефинират като нарушен ментален статус с продължителност над 24 часа. Клиничният спектър може да варира от лека объркаост до поведенчески промени, делир, халюциногенна продукция, нарушена реч, мутизъм/афазия, сънливост, сопор и кома.

При кърмачетата симптомите често са летаргия, липса на апетит, интерстициална пневмония и апнея. Децата в ранна възраст и подрастващите демонстрират неврологичното увреждане в рамките на първите 3 дни от заболяването на фона на делир с безсмислена, несвързана реч, неадекватен смях и зрителни халюцинации. Възможни са отит, повръщане и диария. По-малко от 10% от грипните менингити и менингоенцефалити се усложняват под формата на вторични бактериални невроинфекции. Тежките неврологични усложнения при грип - менингит, енцефалит и менингоенцефалит се срещат по-често при грип тип В - в 7,5% срещу 2,2% от случаите с доказан грип тип А.

Епидемичният паротит е остро инфекциозно заболяване, засягащо жлезите с екзокринна секреция и има тропизъм към ЦНС. Паротитният менингит е най-честият вторичен серозен менингит- начало - 5-6 дни след началните прояви на паротита, протича с температура, повръщане, главоболие, МРС, характерна ликворна находка; рядко се развиват енцефалити и фатален изход, самоограничаващо се заболяване с благоприятна прогноза. Във връзка с регулярната имунизация паротитният менингит се среща значително по-рядко в сравнение с недалечното минало.

2.3. Етиология на инфекциите на ЦНС при пациенти с имунен дефицит

При имунокомпрометирани болни преобладават гъбичните и паразитните причинители.

2.3.1. Церебралната **токсоплазмоза** е най- честата (в 90%) и важна опортюнистична инфекция (ОИ) на ЦНС при ХИВ-позитивни пациенти с тежък имунен

дефицит. Почти винаги тя е следствие от рецидив на латентна инфекция с T. gondii. При имунокомпрометирани пациенти има подчертан ЦНС тропизъм. Лечението се провежда с венозен Clyndamicin или венозен TMP/Sulphametoxazole в комбинация с фолиева киселина и Daraprim.

2.3.2. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) е тежко демиелинизиращо заболяване на ЦНС. Причинява се от JC-Virus от семейството на полиомавирусите и повсеместно разпространен. Антитела срещу този вирус са открити в голям процент от здравите хора. PML е класическа ОИ. Развива се при пациенти с напреднал имунен дефицит (CD 4 < 100/µl).

2.3.3. При имунокомпрометирани пациенти се срещат с различна честота и други вируси, предизвикващи инфекции на ЦНС: VZV- 5%; HSV- 4%; CMV- 3%.

2.3.4. В Европа инфекциите предизвикани от Cryptococcus neoformans са редки. C. neoformans се предава най-вероятно по въздушно-капков път. След белия дроб, втората по честота локализация на инфекцията е ЦНС. **Криптококов енцефалит** се проявява клинично винаги при тежък имунен дефицит. Оставена без лечение, криптококозата завършва фатално. Терапията е комплексна и продължителна, налагаща болничен престой. Изисква се минимум два антимикотика - Fluconazole 400 mg дневно + Amphotericin B (липозомална форма) 1 - 3 mg/kg/дн.

2.3.5. Мукормикоза - гъбична инфекция, която може да протече като тежка дисеминирана инфекция при пациенти с напреднал имунен дефицит. Причинява се от гъбички от род Mucorales. Инфекцията протича като дисеминирана инфекция, като най-често са ангажирани синусите, мозъкът или белите дробове. Може да бъдат ангажирани и стомашно-чревният тракт, кожата и други органи. При невроинфекция симптомите могат да включват едностранно главоболие зад очите, болки в лицето, треска, назална конгестия, която прогресира до черна екскреция и остър синузит заедно с оток на очите. Инфекцията протича тежко и при неефективно лечение е с лоша прогноза. Лечението се провежда с липозомален Amphotericin B или Isavuconazole - в доза 3 x 372 mg в 6 дози - натоварваща доза, и след това 372 mg веднъж дневно като поддържаща доза.

Isavuconazole е показан за лечение на мукормикоза при възрастни пациенти, при които амфотерицин B е неподходящ. Препоръчителната натоварваща доза на isavuconazole е един флакон 200 mg след реконституиране и разреждане през 8 часа през първите 48 часа (6 приложения общо). Препоръчителната поддържаща доза на isavuconazole е един флакон 200 mg веднъж дневно, като се започне 12 до 24 часа след последната натоварваща доза.

Продължителността на терапията трябва да се определи според клиничния отговор. При продължително лечение повече от 6 месеца внимателно трябва да се прецени съотношението полза/риск. Въз основа на високата перорална бионаличност (98%) промяната от интравенозно към перорално лечение с isavuconazole твърди капсули 100 mg е възможна, когато е клинично показано.

3. Клинична картина на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Клиниката при невроинфекциите се владее от сходни клинични синдроми, независимо от етиологичния причинител: остро начало; висока температура; мъчителното главоболие, неповлияващо се от приема на аналгетици; фотофобия; хиперсензитивност (хиперестезия, хиперакузис).

Обикновено 2-3 ден от началото на заболяването се появява и менингорадикулерния синдром, изразяващ се с вратна ригидност в комбинация или не със симптомите на Керниг и Брудзински. Класическата триада от вратна ригидност, фебрилитет и нарушения в съзнанието (сомнолентност, психомоторна възбуда, гърчове и кома) се установява само при около 50% от случаите с доказан менингит. В кърмаческата възраст са налице бомбирана фонтанела, симптомите на Лесаж и триножника. Появата на гърчова симптоматика в първите 24 часа от началото на заболяването е лош прогностичен белег, свързан с висок леталитет. Други ранни признаци, определящи лоша прогноза, са: загубата на съзнание, ритъмно-проводни нарушения, придружаващи заболявания, нисък сбор точки по Глазгоу кома скалата (Glasgow Coma Scale), както и ритъмни нарушения в дишането. Сравнително бързо в хода на заболяването понякога се появяват и други белези на мозъчен оток, но и на засягане на мозъчното вещество. Те включват наличието на патологични рефлекси от групата на Бабински-Опенхайм, преходни парези и парализи на ЧМН, клонус на стъпалото и пателата. Бързата им регресия, последвана от повторното им появяване е сигнал, че мозъчния едем не е овладян терапевтично. Липсата на фебрилитет и белезите на МРС, особено при пациенти в напреднала възраст или такива с тежки подлежащи заболявания, не изключват заболяване от гноен менингит.

Бактериалният менингит в не малък процент от случаите може да бъде клинична проява на друго огнищно инфекциозно заболяване, като бактериален ендокардит, хроничен мастоидит, хронични белодробни инфекции. Същото важи и за вирусните невроинфекции, когато се развиват след грип, херпесна инфекция, паротитна инфекция и др.

4. Лечение на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Успехите на лечението на инфекциите на ЦНС зависи от ранното започване на адекватна етиологична и патогенетична терапия, включваща терапия за намаляване на мозъчния едем и поддържане на жизнено важните функции.

4.1. Етиологично лечение

4.1.1. Етиологична терапия при бактериални невроинфекции

Основни припципи: Започва се възможно най-бързо с широкоспектърна антибактериална терапия, покриваща трите най-честите бактериални причинители: N. meningitides, S. pneumoniae и H. influenza. След микробиологично изследване, доказване на причинителя и изработена антибиограма, терапията може да бъде коригирана. Постигането на бърз бактерициден ефект е главна цел на етиологичната терапия.

- Антибактериалната терапия се прилага в достатъчно високи дози и максимално рано след поставяне на диагнозата.
- Задължително се започва емпирична антибактериална терапия, която може да се промени след получаване резултатите от антибиограмата (около 48-72 часа след вземането на материал за изследване)
- Лечението обикновено изисква интравенозно приложение на антибактериалната терапия.
- Продължителността на антибактериалната терапия обикновено е 10-14 дни, но може да продължи и до 20-30 дни.
- Лекарство на първи избор при всички форми на менингококова инфекция, е benzylpenicillin бавно венозно в доза 100 000 – 300 000Е/кг тел.тегло. Напоследък има отлив от лечение на менингококовия менингит с монотерапия с Penicillin, а липсата на подходяща комбинация поставя на първо място цефалоспорини III генерация: ceftriaxone 80-100 mg/kg за деца и 2-3 g/дневно при възрастни на 12 часови интервали; терапията трябва да продължи 7-10 дни. Уместно е на 48-я час от началото на лечението да се осъществи контролна LP, за да се прецени доколко започнатото лечение е с добър резултат. Контролната пункция е подходяща във всички случаи на невроинфекция, тъй като е най-точния ориентир за правилността на започнатото лечение. При суспектна резистентност на менингококите може да се добави и vancomycin 50-60 mg/kg за 24 часа.
- При инфекция с H. influenzae тип b, лечението е: при b-lactamase негативни – Ampicillin, при b-lactamase позитивни – Ceftriaxone или Cefotaxime, при резистентни към Ampicilline b-lactamase негативни бактерии към Ceftriaxone или Cefotaxime се

добавя Meronem.

• *При S. pneumoniae менингити терапията* е с цефалоспорини III генерация: ceftriaxone 80-100 mg/kg за деца и 2-3 g/дневно при възрастни на 12 часови интервали продължава 14 дни. Подходяща е комбинацията му с Vancomycin. Подходящ е и Cefthazidim. При резистентни към цефалоспорини се дава Vancomycin +Rifampicin.

• При *L. monocytogenes менингити терапията с интравенозен* ampicillin продължава 21 дни. Поради зачестяване на случаите с резистентни на ampicillin бактерии подходящи са цефалоспорини III генерация: ceftriaxone 80-100 mg/kg за деца и 2-3 g/дневно при възрастни на 12 часови интервали;

• При Staph. aureus се препоръчва - Vancomycin 3x500мт за възрастни и по 40мг/кг тел.тегло при деца под 12 годишна възраст; при Vancomycin – резистентни – Linezolid – минимум 14 дни.

• При Грам (отрицателни) бацили, терапията е поне 21 дни с интравенозен cefotaxime или Ceftazidim.

• При неизвестен бактериален причинител и неусложнено състояние лечението се провежда с интравенозен ceftriaxone за поне 10 дни. При деца под 3 месеца, се прилага cefotaxime плюс ampicillin за поне 14 дни.

Въпреки че цефалоспорините и 3-та и 4-та генерация преминават добре КЛБ по-добра пенетрация и по-добър терапевтичен ефект имат представителите на 3-та генерация. При неусложнено протичане, терапията продължава: минимум 1 седмица при менингококов; 2 седмици при пневмококов; 3 седмици при листериен, стафилококов и други менингити, причинени от Gram отрицателни причинители. При нужда и по преценка на лекуващия лекар терапията продължава до момента, в който се прецени, че изписването на пациента не крие риск за здравето и живота му.

Лош прогностичен белег са локалните интракраниални усложнения като: тежък мозъчен оток, хидроцефалия, съдови усложнения (артериит, авторегулаторни нарушения на съдовете, тромбоза на синусите), както и системни усложнения като: септичен шок, дисеминирана консумативна колагулопатия, белодробна недостатъчност (ARDS-syndrome).

Може да се прилага интравенозен имуноглобулин, особено в случаите на развит вторичен имунодефицит.

4.1.2. Етиологично лечение на вирусни инфекции на ЦНС

Специфична антивирусна терапия може да се провежда само при HSV и CMV

Противовирусна терапия при HSV инфекция

Aciclovir (15-30 до 50 mg/kg/24ч i.v. разделен в 3 приема за поне 14 дни, но според повечето световни литературни източници по-добре 21 дни, е лекарство на първи избор. При добър клиничен ход и отрицателен резултат от PCR-изследване на ликвор, терапията може да бъде преустановена след няколко дни. Алтернатива е Valacilovir1000 mg - 3 х дневно. Като алтернатива при развита резистентност се препоръчва Foscarnet в доза 60 mg/kg i.v за 2-3 седмици.

Противовирусна терапия при CMV инфекция

За лечението на CMV-енцефалит се препоръчва приложението на Gancyclovir в доза 5 mg/kg i.v.на всеки 12 часа за период от 14-21 дена. При тежки форми на инфекцията е удачна комбинация с Foscarnet. Valganciclovir 900 mg 2 х дневно в продължение на 90 дни, се приема за профилактика на CMV инфекция и заболяване след трансплантация на солидни органи при възрастни и юноши.

За лечение на CMV инфекция се препоръчва и медикамента Maribavir – той е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти (на 12 и повече години и с тегло най-малко 35 kg) с посттрансплантационна цитомегаловирусна инфекция, която е рефрактерна на лечение (със или без генотипна резистентност) с ganciclovir, valganciclovir, cidofovir или foscarnet.

4.2. Патогенетично лечение на бактериални и вирусни невроинфекции

Основната цел на патогенетичната терапия е борбата с мозъчния оток и предотвратяване на късните и трайни неврологични усложнения. Тя е единична и при бактериални и при вирусни инфекции на ЦНС. За овладяване на мозъчния оток се прилага Mannitol в доза до 1-3 g сухо вещество/kg/24 часа или Furosemide в доза 1–6 mg/kg/24 ч. Глюкокортикостероидите се прилагат освен за борба с мозъчния оток, използвайки съдоуплътняващото им действие, но основно за профилактика на трайните неврологични увреждания в доза Dexamethasone в доза 0.15-0,40 mg/kg разделен на 3- 4 приема. Първата доза е уместно да се постави преди началото на антибактериалната терапия. ГКС се препоръчват и при вирусни невроинфекции особено при HSV. Курсът им на приложение не бива да е дълъг – средно 4 дни. Dexamethasone задължително се прилага при лечение на туберкулозен менингит в аналогична дозировка.

При възможност е уместно приложението на биопродукти – Human albumin 10% неразреден с цел борба с мозъчния едем.

При дехидратация, се прилагат водно-солеви разтвори, като sodium chloride 0.9% плюс glucose 5% или sodium chloride 0.9% плюс dextrose 5%.

Симптоматичното лечение включва: аналгетици; антипиретици, при поява на психомоторна възбуда или гърчова симптоматика към терапията се добавят антиконвулсанти – Phenobarbital i.m.или Diazepam i.m или i.v., при нужда Rivotril чрез перфузор, поддържане на водно- електролитното, алкално-киселинното равновесия.

Профилактика: На контактни лица на пациенти с менингококов менингит или менингококова болест се препоръчва п**остекспозиционна химиопрофилактика** – препоръчва се риложението на Rifampicin p.o. или Ciprofloxacin p.o. При бременни се използва Cefriaxone i.m или i.v. При контактни лица под 14 години се препоръчва употребата на Rifampicin. **Rifampicin**: Възрастни и юноши >60 кг - 600 mg p.o през 12 ч. за 2 дни; Деца и юноши до 60 кг 10 mg/kg p.o през 12 ч. за 2 дни; Новородени - 5 mg/kg p.o през 12 ч. за 2 дни.

Ciprofloxacin: Възрастни - 500 mg p.o.; **Ceftriaxone -** Възрастни и деца >12 години – 250 mg i.m - еднократен прием; Деца до 12 години - 125 mg i.m - еднократен прием. **Специфичната профилактика на менингококовия гноен менингит** се осъществява чрез приложението на няколко одобрени и достъпни в Европа ваксини. В България са на разположение **две менингококови ваксини**: една тетравалентна конюгирана срещу серогрупа A, C, W-135 и Y: (Meningococcal group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine), показана за имунизация на лица на възраст над 6 седмици и една рекомбинантна срещу менингококи серогрупа B, за активна имунизация на лица на възраст от 10 и повече години (Meningococcal group B vaccine (recombinant, adsorbed)).

Специфична профилактика на менингити предизвикани от *Haemophilus influenza:* ваксината е включена в задължителния имунизационен календар, като съставка на пет и шест-валентни ваксини (Diphtheria, tetanus and pertussis (acellular, component) vaccine (adsorbed) и (Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (adsorbed)) – прилагат се на втори, трети, четвърти, шестнадесети месец след раждането на детето.

Специфична профилактика на менингити предизвикани от *Streptococcus pneumoniae* – ваксини, включени в задължителния имунизационен календар – 10 и 15-валентни, съответно

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) и Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (15-valent, adsorbed). Прилагат се съответно на втори, трети, четвърти месец и дванадесет месеца след раждане. Налични са и 20 и 21 валентни пневмококови ваксини, които са показани за имунизация на рискови групи пациенти – съответно Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed) и Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent).

Двадесетвалентната конюгирана пневмококова ваксина е с индикации: активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване, пневмония и остър среден отит, причинени от Streptococcus pneumoniae, при кърмачета, деца и юноши на възраст от 6 седмици до по-малко от 18 години, а двадесет и една валентната пневмококова конюгирана ваксина е за лица над 18 годишна възраст със следните хронични заболявания и придружаващи медицински състояния: (Наредба № 15 за имунизациите в Република България, Приложение № 2 към чл. 7, ал. 2, XI. Б): хронично сърдечно заболяване, включително застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатии и заболявания на сърдечните клапи; хронично чернодробно заболяване, включително чернодробна цироза; хронично белодробно заболяване, включително хронична обструктивна белодробна болест, емфизем и бронхиална астма; хронично бъбречно заболяване, вкл. нефротичен синдром и терминален стадий на бъбречна болест; захарен диабет (тип 1 и тип 2); тютюнопушене и/или прекомерна употреба на алкохол; наличие на кохлеарен имплант; с функционална или анатомична аспления, включително със сърповидноклетъчна анемия и спленектомия; носители на HIV и болни с клинично проявена HIV инфекция; първични имунни дефицити; имунокомпрометиращи заболявания и състояния: малигнени хемопатии (болест на Ходжкин, лимфом, левкемия, мултиплен миелом и други), генерализирани злокачествени заболявания, трансплантация на органи или хемопоетични стволови клетки; ятрогенна имуносупресия, включително със системни кортикостероиди и лъчетерапия.

Раздел. VI.

HIV-ИНФЕКЦИЯ

Използвани съкращения:

АРТ – антиретровирусна терапия

ВТ – вирусен товар

ОИ - опортюнистична(и) инфекция(и)

СПИ – сексуално-предавана инфекция

3TC -lamivudine

ABC-abacavir

ATZ - atazanavir

BIC – bictegravir

CAB – cabotegravir

COBI -cobicistat

DRV - darunavir

DOR - doravirine

DRV/c - darunavir/cobicistat

EFV - efavirenz

ETV - etravirine

EVG - elvitegravir

FTC – emtricitabine

FTR - fostemsavir

HIV - вирус на човешкия имунен дефицит

HPV – човешки папиломавирус

IVDU - лице, употребяващо интравенозно наркотици

INSTI - интегразен инхибитор

LPV - lopinavir

NNRTI - ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза NRTI - нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза

NVP - nevirapin

PI - протеазен инхибитор

RAL –

raltegravir

RPV - rilpivirine

TAF – tenofovir alafenamid

TDF - tenofovir disoproxil fumarate

ZDV - zidovudine

Инфекцията с вируса на човешкия имунен дефицит (HIV), води до деструкция основно на CD4 клетките (Т хелпери) на имунната система, което отслабва имунната защита на организма и създава възможност за развитие на над 20 вида бактериални, вирусни или гъбични инфекции и неоплазми. Крайният стадий на HIV инфекция се нарича Синдром на Придобита Имунна Недостатъчност (СПИН).

Познати са два HIV вируса - HIV-1 и HIV-2. HIV – 1 е разпространен в целия свят, докато HIV – 2 се среща предимно в Африка. Те са ретровируси и принадлежат към **семейство** *Lentiviridae*. HIV-2 е генетично по-близък до маймунският имунодефицитен вирус (SIV) отколкото HIV-1 и вероятно е внедрен в човешката популация от маймуните. HIV-2-инфекцията протича сравнително по-леко**.**

Основните механизми на инфектиране с HIV са:

- Необезопасен полов контакт с инфектиран партньор (по-висок риск при мъже, които правят секс с мъже). Рискът е по-висок при голям брой сексуални партньори (промискуитет), както и при данни за предишна или настояща сексуално преносима болест (STDs);
- Инжектиране (при употребяващи интравенозни наркотици) или трансфузия на контаминирана кръв или кръвни продукти (възможно е инфектиране и от кожни присадки и трансплантирани органи);
- Майчино-фетална трансмисия (по време на бременност, раждане и по време на кърмене).
- Инфектирането на здравни или лабораторни работници е възможна, въпреки че рискът от заразяване с HIV на медицински персонал от контаминирани игли е нисък-около 0.3 %.

Клинична картина: HIV инфекцията преминава през три основни клинични фази: остра (първична) инфекция, латентен период и СПИН. ***Остра (първична) HIV инфекция*** е периода от инфектирането с HIV до развитието на антителен отговор) - често наподобява клиниката на инфекциозна мононуклеоза. Развива се дни до 2-3 седмици след заразяването с HIV. Симптомите включват, фебрилитет, лимфаденопатия, фарингит, обриви, диария, главоболие, повръщане. Възможни са неврологични прояви,

включващи асептичен менингит, енцефалит, синдром на Guillain Barre, когнитивни нарушения, двигателни нарушения. Други симптоми, които могат да се наблюдават са адинамия, миалгии, артралгии, нощни изпотявания, орални и генитални разязвявания. При някои пациенти първичната HIV инфекция протича безсимптомно. По време на острата HIV инфекция обикновено има висока плазмена вирусна концентрация (виремия) със значително понижение на CD4+ Т-клетки. CD4+ Т-клетките после се повишават отново, но до нива по-ниски от тези преди инфектирането.

Латентен период - след острата инфекция се постига известно равновесие между вирусната репликация и имунния отговор на гостоприемника и много от инфектираните могат да нямат клинични прояви на заболяването с години. Даже при липса на антиретровирусно лечение този период на клинична латентност може да продължи 8-10 години или повече. В края на латентния период симптомите, които се развиват в повечето случаи са дерматологични и неврологични прояви. Могат да се развият конституционални симптоми като треска, загуба на тегло, нощни изпотявания и диария.

СПИН - Броят на CD4+ Т-клетките 200/µl е важна граница, под която се увеличава риска от много СПИН-дефиниращи състояния, сред които някои опортюнистични инфекции и неоплазми. Според една от класификациите на HIV-инфекцията, пациентът се класифицира като пациент със СПИН при брой на CD4+ клетките под 200/µl. Според другата класификация, за СПИН говорим при наличие на едно или повече придружаващи заболявания от група С, т. нар. СПИН-дефиниращи заболявания. В табл. 6 е отбелязана класификация на HIV - инфекцията, според броя на CD4 + клетките**.**

Табл. 6 Класификация на HIV инфекция, според броя на CD4 + клетките

Категория 1	**Категория 2**	**Категория 3 (СПИН)**
>500 CD4+ Т-клетки/µl	200 - 499 CD4+ Т-клетки/µl	<200 CD4+ Т-клетки/µl

В табл. 7 е отбелязана класификация на HIV-инфекцията, според придружаващите опортюнистични инфекции и СПИН-определящи заболявания**.**

Табл. 7. Класификация на HIV инфекция, според съпътстващи състояния

Категория А	***Категория В***	***Категория С – СПИН-дефиниращи състояния***
Асимптомна HIV инфекция Остра HIV	Бациларна ангиоматоза Орофарингеална кандидоза Кандидозен вулвовагинит,	Кандидоза на бронхи, трахея или бели дробове Езофагеална кандидоза

инфекция Персистираща генерализирана лимфаденопатия	персистиращ, чест или лошо отговарящ на терапия Цервикална дисплазия (умерена или тежка)/цервикален карцином in situ Конституционални симптоми като треска (38.5°C) или диария продължаващи повече от 1 месец Орална левкоплакия Рецидивиращ Херпес зостер, с поне два епизода или засягащ повече от един дерматом Идиопатична тромбоцитопенична пурпура Листериоза Тазововъзпалителна болест, особено ако е усложнена от тубо-овариален абсцес Периферна невропатия	Инвазивен цервикален карцином Кокцидиомикоза – дисеминирана или екстрапулмонарна Екстрапулмонална криптококоза Криптоспоридиози (повече от 1 месец) Цитомегаловирусно заболяване (друго освен черен дроб, слезка и лимфни възли) Цитомегаловирусен ретинит HIV-свързана енцефалопатия Херпес симплекс инфекция: хронични язви (повече от 1 месец); или бронхити, пневмонити или езофагити Дисеминирана или екстрапулмонарна хистоплазмоза Изоспориаза, (повече от 1 месец) Kaposi’s саркома Лимфом на Burkitt Имунобластен лимфом Първичен лимфом на ЦНС Дисеминиран или екстрапулмонарен Mycobacterium avium complex или M. kansasii Туберкулоза (белодробна или екстрапулмонарна) Пневмоцистна пневмония Рецидивираща пневмония Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия Рецидивиращ салмонелен сепсис Мозъчна токсоплазмоза ХИВ – свързана кахексия

Диагноза: Диагнозата се основава на епидемиологични, клинични и лабораторни данни. Лабораторните тестове за HIV, биват скринингови (първични) и потвърдителни. След положителен скринигов тест, задължително се прави и потвърдителен тест, с който се

изключва възможността за фалшиво положителен резултат.

Скрининговите тестове биват:

- *Бързи тестове* - освен серум или плазма може да се изследва капилярна кръв, урина или орален трансудат. Най-често бързите методи са имунохроматографски. Те не са показателни при първична HIV-инфекция. 1/3 от пациентите с първична HIV инфекция са с фалшиво негативен резултат от бързите тестове. Имат приложение при спешни ситуации – убождане на медицински персонал при операции, раждане;

- *ELISA тестове за антитела* срещу HIV се позитивират около 4 седмици след инфектирането, като обичайно по време на острата фаза тези тестове са отрицателни или неопределени. Най-рано, продукцията на HIV-специфични антитела започва две седмици след трансмисията. HIV специфичните антитела могат да бъдат установени след четири седмици от трансмисията в 60-65% от случаите. В 80% се установяват след шестата седмица, в 90 % след осмата седмица и в 95% от случаите след дванадесетата седмица;

- *ELISA тест за антиген p24* - определянето на p24 е възможно около 5 дни преди появата на антитела. Има чувствителност 79 % и специфичност от 99,5 – 99,96 %;

- *Комбинирани тестове* - Определят едновременно и антитела, и p24 антиген.

Потвърдителни тестове

- *Western blot тест* - според критериите на СЗО, тестът Western Blot е позитивен когато се установяват антитела срещу поне два от env протеините на HIV;

- Молекулярни методи за определяне на *HIV RNA (PCR)* - качествени и количествени (определяне на вирусен товар). Количественото определяне на HIV RNA (вирусен товар) е един от основните компоненти на мониторирането на ефикасността на антиретровирусната терапия.

Лечение: На таблица 8 са представени основните групи антиретровирусни медикаменти: нуклеозидни инхибитори на обратната транскрипаза (NRTIs), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), протеазни инхибитори (PIs), интегразни инхибитори (IIs), фузеонни инхибитори (FIs) и и нхибитори на навлизането(EIs). По-нови групи

медикаменти са капсидните инхибитори, инхибитори на прикрепването и инхибитори на матурацията.

Обичайните комбинации за започване на антиретровирусна терапия са:

- Два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза + един интегразен инхибитор
- Два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза + един протеазен инхибитор
- Два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза + един ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза.

Фузеонните инхибитори, инхибиторите на навлизането, капсидните инхибитори и тези на прикрепването са т.нар. „спасяваща“ терапия. При неефективност и резистентност на провежданата до момента терапия се добавят към комбинацията.

Антиретровирусната терапия е пожизнена. Основна цел на терапията е достигането и поддържането на т.нар. „неоткриваем“ вирусен товар, който се дефинира като вирусен товар за HIV < 50 copies/µl. Пациентите с трайно неоткриваем вирусен товар не представляват епидемиологичен риск, т.е. не могат да предават инфекцията по кръвен и полов път.

Таблица 8. Антиретровирусни медикаменти

NRTIs	PIs	NNRTIs	FIs	EIs	IIs
Zidovudine	Saquinavir	Nevirapine	Enfuvirtide	Maraviroc	Raltegravir (RAL)
Didanosine	Ritonavir (RTV)	Delavirdine		Cenicriviroc	Dolutegravir (DTG)
Stavudine	Indinavir	Efavirenz		Vicriviroc	Elvitegravir
Lamivudine (3TC)	Nelfinavir	Etravirine		Ibalizumab	Bictegravir (BIC)
Abacavir (ABC)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Rilpivirine (RPV)			Cabotegravir
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Atazanavir (ATZ)	Doravirine (DOR)			
Tenofovir Alafenamide (TAF)	Fosamprenavir				
Emtricitabine (FTC)	Tipranavir				
	Darunavir (DRV)/ cobi				

***** В червено са отбелязани медикаментите, които се използват в съвременното антиретровирусно лечение в България

Препоръчителните първа линия режими за лечение на наивни (нелекувани) пациенти с HIV ифекция, според последните препоръки на Европейската асоциация по СПИН (EACS) са:

- **TAF/FTC/BIC** (еднотаблетков режим)
- **TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DTG**
- **3TC или FTC + DTG -** прилага се само при пациенти с негативен HBsAg, вирусен товар HIV-VL <500,000 copies/mL и не се препоръчва след неуспех на PrEP;
- **3TC/DTG (**еднотаблетков режим**) –** прилага се само при пациенти с негативен HBsAg, вирусен товар HIV-VL<500,000 copies/mL и не се препоръчва след неуспех на PrEP;
- **TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DOR**
- **TDF/3TC/DOR** (еднотаблетков режим)

Единственият еднотаблетков режим у нас за деца с телесно тегло най-малко 6 кг до под 25 кг е Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) dispersible tablets (индикации на медикамента: за лечение на инфектирани с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) деца на възраст най-малко 3 месеца с телесно тегло от най-малко 6 kg до под 25 kg и деца на възраст най-малко 3 месеца с телесно тегло от най-малко 6 kg до 14 kg).

При бременни жени препоръчителните режими, налични в България са:

- FTC/TAF/BIC
- 3TC/DTG
- FTC/TDF + DTG

В България са налични препоръчваните първа линия антиретровирусни режими. Останалите терапевтични режими са алтернативни.

При провеждане на ефективна антиретровирусна терапия, която е пожизнена, прогнозата на заболяването е добра. HIV-инфекцията е превърната в хронично заболяване със средна продължителност на живота на инфектираните съизмерима с тази на хората без HIV инфекция. При неприемане на антиретровирусна терапия прогнозата е лоша, заболяването завършва летално от няколко месеца до 8-10 години.

Профилактика: Освен използването на предпазни средства при сексуални контакти (кондоми, диафрагми), съществуват т.нар. преекспозиционна профилактика (PreP) и постекспозиционна профилактика (PEP).

- **PreP** се прилага преди възможни рискови сексуални контакти (рискови контингенти - хомосексуални, сексуални работници) – приема се перорална комбинация от два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза – emtricitabine/tenofovir или инжекционно – Cabotegravir i.m. веднъж на два месеца и Lenacapavir i.m. веднъж на 6 месеца. Съществуват и локални средства за PreP, които обаче са с по-ниска ефикасност.
- **PEP** е показана в следните случаи, когато източникът е HIV/+/ или е с неясен HIV-статус,

но е рисков контингент: 1) Подкожно навлизане на игла за интравенозни или интрамускулни инжекции или с вътресъдова канюла; 2) Кожно нараняване с остър инструмент (ланцета), игла за интравенозна или подкожна инжекция или игла за шев; 3) Контакт > 15 минути с лигавица или наранена кожа; 4) Анален или вагинален секс и извършване на орален секс с еякулация; 5) Използване на обща спринцовка, игла, материал за подготовка или друг материал при интравенозни наркомани.

N.B. ***Ако източникът е на антиретровирусна терапия и е с неоткриваем вирусен товар не представлява риск и в този случай не се препоръчва постекспозиционна профилактика.***

PEP се започва 4 ч. след експозицията и не по-късно от 72 ч. Продължителността на PEP трябва да е 4 седмици, като лекарствения режим трябва да съдържа 3 (или повече) антиретровирусни медикаменти.

АРТ - неблагоприятни ефекти и класове лекарства

NRTIs – нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза
NNRTIS – ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза
PIs – протеазни инхибитори
INSTIs – интегразни инхибитори

Чести ефекти (събития, очаквани при поне 10% от лекуваните ХЖВ) (удебелено-черно)
Тежки ефекти (събития, които могат да изложат живота на човек на риск и представляват спешна медицинска помощ) (червено)
Нито чести, нито тежки ефекти (черно)

МЕДИКАМЕНТ	СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
NRTIs	
ABC	Обрив Гадене* Диария* IHD *Системен синдром на хиперсензитивност (HLA B*57:01 зависим)

ZDV[ii]	Пигментация на ноктите Стеатоза Миопатия Рабдомиолиза **Липоатрофия** Дислипидемия Хиперлактатемия Анемия
3TC	
FTC	
TDF[iii]	Хепатити ↓ Костна минерална плътност Остеомалация ↑ Повишен риск за фрактури ↓ eGFR Синдром на Фанкони
TAF[iii]	**Нарастване на теглото**

* Отнася се за ефекти, наблюдавани във връзка с реакции на свръхчувствителност

МЕДИКАМЕНТ	СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
NNRTIs	
	Обрив Хепатити **Невропсихиатрични ефекти, включващи:депресия, нарушения в съня, главоболие** **Дислипидемия** Гинекомастия **↓ Плазмени нива 25 (OH) vitamin D**
EFV	
ETV	Обрив

NVP	Обрив* Хепатити* *Системна хиперсензитивност (зависимост от брой на CD4 клетки и пол)
RPV	Обрив Хепатити ↓ eGFR[iv] Депресия Нарушения в съня Главоболие
DOR	Нарушения в съня Главоболие

* Отнася се за ефекти, наблюдавани във връзка с реакции на свръхчувствителност

МЕДИКАМЕНТИ	**СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ**
PIs	
	Гадене и диария[vii] **Хипербилирубинемия** Жълтеница Холелитиаза ↓ eGFR Нефролитиаза Дислипидемия
ATV[v]	
	Обрив **Гадене и диария[vii]** IHD Нефролитиаза Дислипидемия
DRV[v]	
	Гадене и диария[vii] IHD ↓ eGFR **Дислипидемия**
LPV	

МЕДИКАМЕНТ	СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
БУСТЕР	
RTV	**Гадене и диария** **↓ eGFR[iv]** **Дислипидемия**
COBI	**Гадене и диария** ↓ eGFR[iv] Дислипидемия

МЕДИКАМЕНТИ	СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ
INSTIs	
RAL	Гадене Миопатия Рабдомиолиза Нарушения в съня Главоболие **Увеличаване на теглото** Синдром на системна хиперсензитивност[viii]
DTG	Обрив Гадене ↓ eGFR[iv] **Нарушения в съня** **Главоболие** **Увеличаване на теглото** Синдром на системна хиперсензитивност (<1%) Минимално не-сигнификантно повишаване на честотата на дефекти в невралната тръба
EVG/c	Гадене Диария **↓ eGFR[iv]** Нарушения в съня Главоболие Увеличаване на тегло
BIC	↓ eGFR[iv]

	Нарушения в съня Главоболие **Увеличаване на теглото**
CAB	Реакция в местото на инжектиране(ix) Нарушения в съня Главоболие Пирексия
МЕДИКАМЕНТИ	**СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ**
ИНХИБИТОРИ НА НАВЛИЗАНЕТО	
Ibalizumab	Обрив Гадене Диария Световъртеж Главоболие
FTR	Обрив **Гадене** **Повръщане** **Коремна болка** **Диария** **Главоболие**
MVC	Хепатити Постурална хипотензия
ENF	**Нодули в областта на инжектиране** Хиперсензитивност

I. **„Чести ефекти" (събития, очаквани при най-малко 10% от лекуваните индивиди), в удебелен шрифт**

„Тежки ефекти“ (събития, които могат да изложат живота на човек на риск и представляват спешна медицинска помощ), в червено

„Нито чести, нито тежки ефекти“, в неудебелено черно

II. Все още се предлага, но като цяло не се препоръчва поради токсичност

III.	TDF и TAF са пролекарства на tenofovir. TDF, но не и TAF, може да има токсичност за бъбреците и костите, особено когато се прилага едновременно с RTV или COBI бустер. TDF, но не и TAF, намалява плазмените липиди. TAF, но не и TDF, може да доведе наддаването на тегло, особено когато се прилага едновременно с DTG или BIC.
IV.	Поради инхибиране на бъбречната тубулна креатининова секреция, без да се засяга самата гломерулна филтрация.
V.	ATV може да се използва небустиран или бустиран с ниска доза RTV или COBI, свързаните с ATV неблагоприятни ефекти са по-чести при бустиране. DRV може да се използва подсилен с ниска доза RTV или COBI. И двете ниски дози RTV и COBI като бустери могат да причинят леки храносмилателни проблеми и повишаване на липидите (ниски дози RTV повече от COBI). ИБС се съобщава само при бустиран с ritonavir DRV (няма данни при бустиран от COBI DRV, въпреки че липидните ефекти са по-слаби).
VI.	Все още наличен, но рядко използван. Изисква бустиране.
VII.	Честотата и тежестта се различават при отделните PIs.
VIII.	DRESS синдром, докладван в няколко случая, потенциално свързан с HLA-B*53.
IX.	CAB се предлага в перорални или инжекционни форми; реакциите на мястото на инжектиране са неблагоприятен ефект от инжекционния CAB. Пирексията включва усещане за топлина или повишена телесна температура

* Отнася се за ефекти, наблюдавани във връзка с реакции на свръхчувствителност

Избор на терапия

- При показания за незабавно започване, терапията може да се стартира преди получаване на резултатите от тестовете за резистентност. В такива случаи се препоръчва да се започне с INSTI поради бързото постигане на вирусна супресия,
- Ако е необходимо, комбинацията се коригира след получаването на резултатите от теста за резистентност или след постигане на вирусна супресия.
- При избора на начален режим трябва да се вземе предвид всякаква пре- или постекспозиционна профилактика, която пациентът е провеждал.

Други съображения

- Всички серопозитивни лица трябва да се изследват за полово-предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидия, както и HBV и HCV-инфекции, HPV). Относно HPV инфекция да се има предвид, че от 2022 г. в България е одобрена деветвалентната ваксина Gardasil срещу HPV инфекция. Ваксината е препоръчителна за хора, живеещи с HIV, особено рисковата група мъже, правещи секс с мъже.
- За откриване на скорошна HCV инфекция е необходимо да се извърши изследване за HCV РНК. По този начин се избягва фалшиво негативен резултат, в случай че сероконверсията е забавена.
- На всички жени в репродуктивна възраст с остра HIV-инфекция следва да се извърши тест за бременност.
- Всички новооткрити HIV- позитивни лица следва да се консултират относно големия риск от предаване на инфекцията, превантивните мерки (използване на презервативи, еднократни инструменти за инжектиране и прибори за приготвяне на наркотик), както и необходимостта да се уведомят и изследват партньорите.

а. Клинично мониториране и лечение на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) коинфекция при HIV-инфектирани лица

Всеки пациент с HCV/HIV ко-инфекция трябва да получава терапия с директно действащи антивирусни лекарствените продукти (DAAs) за ерадикация на HCV, независимо от степента на чернодробна фиброза. Данните от редица проучвания показват по-бърза прогресия на чернодробната фиброза при коинфектирани пациенти. Използваните понастоящем режими с DAAs са с отлична ефективност и добра поносимост при HCV/HIV ко-инфектирани пациенти, подобно на HCV моно-инфектирани. Всички пациенти с HBV/HIV ко-инфекция трябва да получават антиретровирусна терапия (АРТ), включваща

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) или Tenofovir alafenamid (TAF) освен при данни за непоносимост към Tenofovir, TAF се препоръчва за пациенти с намалена костна плътност и увредена бъбречна функция.

Специфична профилактика (имунизация) срещу хепатитни вируси

Препоръчва се извършване на имунизация срещу хепатит А (HAV) и хепатит В (HBV) на HIV-инфектирани пациенти, при които не се установяват anti-HAV IgG антитела или anti-HBs антитела. Отговорът към ваксината срещу HBV зависи от броя на CD4 клетките и вирусният товар (HIV-VL). При пациенти с нисък брой CD4 (< 200 клетки/μL) и активна HIV репликация, се препоръчва да се започне първо АРТ, а ваксинацията да е последваща. за влиянието на имунизация при пациенти, които са положителни за anti-HBc IgG (HBsAg негативен, anti-HBc позитивен и anti-HBs негативен профил), не се препоръчва, поради липса на данни за ефекта. При HIV-позитивни пациенти, с недостатъчен антителен отговор след имунизация срещу HBV (anti-HBs < 10 IU/L), се препоръчва реимунизация. Пациенти, при които не се установява сероконверсия след HBV ваксина, остават рискови и трябва да се скринират ежегодно за HBV инфекция. При тези пациенти се препоръчва антиретровирусна терапия базирана на TDF или TAF, което е и превенция на HBV инфекцията.

Лечение на HBV/HIV ко-инфекция

1. Всички пациенти с HBV/HIV ко-инфекция трябва да получават антиретровирусна терапия (АРТ), която да включва TDF или TAF, изключение правят пациентите, които имат непоносимост към Tenofovir.
2. За пациенти с HBV/HIV ко-инфекция и промени в костната минерална плътност или бъбречната функция се препоръчва антиретровирусната комбинация да включва TAF.
3. При пациенти с противопоказания за TDF или TAF, и които не са лекувани с lamivudine (3TC), може да се включи Entecavir, паралелно с оптимална антиретровирусна терапия.
4. Пациенти с чернодробна цироза и нисък брой CD4, трябва да бъдат проследявани внимателно през първия месец след започване на АРТ, поради риск от развитие на възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) и последваща чернодробна декомпенсация.
5. При превключване от TDF/TAF-базиран режим към лекарства с по-ниска генетична бариера (като FTC или 3TC), следва да се подходи с особено внимание. Това се отнася особено за лекувани с 3TC пациенти с цироза поради възможност за развитие на

резистентни мутации. Такива са описани и при пациенти с доказана резистентност на HBV към 3TC, които е трябвало да бъдат превключени от TDF на Entecavir.

6. Не е напълно изяснено какава е оптималната продължителност на лечението с нуклеоз(т)идни аналози с активност срещу HBV инфекцията, поради което се препоръчва дългосрочна терапия с анти-HBV нуклеоз(т)иди като част от АРТ. Когато е необходимо да се промени АРТ, лекарствените продукти с антиHBV активност могат да бъдат спрени при HBeAg-негативните пациенти, както и при условие, че HBe-сероконверсията е с продължителност поне една година след потвърдена HBs-сероконверсия. При пациенти с чернодробна цироза не се препоръчва спирането на ефективна анти-HBV терапия, поради риск от прогресия на чернодробното заболяване.

7. В случаи на химиотерапия или друга имуносупресия при HBsAg позитивни пациенти, трябва да се добави TDF/TAF като профилактика на HBV инфекцията, независимо от нивата на HBV-DNA.

8. Anti-HBc позитивни пациенти, лекувани с тежка имуносупресивна терапия (химиотерапия за лимфома/левкемия или трансплантация на стволови-клетки или солиден орган) трябва да получават TDF/TAF базирана терапия за превенция на реактивацията на HBV инфекцията.

9. При anti-HBc позитивни пациенти, лекувани с друга имуносупресивна терапия (например инхибитор на TNF alpha, rituximab) се изследват HBV DNA и HBsAg за реактивация на HBV инфекцията. Ако това не е възможно се препоръчва включване на TDF/TAF в терапията.

10. При липса на отговор към анти-HBV имунизацията, в АРТ режима трябва да се включат TDF или TAF.

II. Пациенти с HDV инфекция

При пациенти с HDV ко-инфекция и сигнификантна чернодробна фиброза (≥ F2), се препоръчва лечение с Bulevirtide за лечение на хепатит D.

Лечение на хронична HCV/HIV ко-инфекция

1. Всеки пациент с хронична HCV/HIV ко-инфекция трябва да бъде лекуван със свободни от IFN анти-HCV режими, независимо от стадия на чернодробна фиброза.

2. Лекарствените режими за HCV инфекция при HCV/HIV ко-инфектирани пациенти са аналогични на тези при HCV моно-инфектирани пациенти.

Раздел. VII.

ПОКРИВНИ ИНФЕКЦИИ

Използвани съкращения:

Е - единици

КГА – кръвно газов анализ

Мин - минута

ОДН – остра дихателна недостатъчност

ООИ – особено опасна инфекция

СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите

CRP – C-Reactive Protein/C-реактивен протеин

ERIG – equine rabies immunoglobulin/конски рабичен имуноглобулин.

GAS – Group A Streptococcus infection/Инфекция със Стрептокок група А

GBS – Group B Streptococcus infection/Инфекция със Стрептокок група Б

HRIG – human rabies immunoglobulin/човешки рабичен имуноглобулин

Ml – Milliliter/милилитър

Mln – million/милион

IU – International Units/Международни единици

1. Еризипел

Еризипелът е инфекция, проявяваща се с типичен кожен обрив, обикновено локализиращ се по от краката, лицето, ръцете и пръстите. Инфекцията засяга горният слой на дермата и повърхностните лимфни съдове. Причинява се основно от бетахемолитичния стрептокок от група А чрез проникването му през драскотини или контаминирация по друг начин на определени области. Еризипелът е с по-повърхностна локализация от целулита, кожата обикновено е повдигната и демаркирана. Терминът „еризипел“ произлиза от гръцки
език (ἐρυσίπελας), като означава „червена кожа“

Заболяването обикновено се проявява с конституционални симптоми, включително висока температура, втрисане, умора, главоболие, понякога повръщане в рамките на 48 часа след първоначалната инфекция. Еритематозната лезия на кожата се разширява бързо и има рязко демаркиран, повдигнат ръб – засегнатите участъци са подути, топли, болезнени при палпация консистенцията е подобна на „портокалова кора“.

По-тежките инфекции могат да се развият с поява на везикули (подобни на следи от ухапване от насекоми), мехури и петехии (малки лилави или червени петна), възможна е некроза на кожата. Регионалните лимфни възли могат да бъдат увеличени и болезнени и може да се появи лимфедем. Понякога може да се види червена ивица, простираща се до лимфния възел - лимфангит.

Инфекцията може да се появи на всяка част на кожата, включително лицето, ръцете, пръстите и краката; тя е с преобладаваща локализация по крайниците. Частите с преобладаваща мастната тъкан, както и лицето, обикновено около очите, ушите и бузите, са най-податливи на засягане. Многократно повтарящи се инфекции на крайниците могат да доведат до хроничен оток (лимфедем).

Повечето случаи на еризипела се дължат на Streptococcus pyogenes (известен също като бета-хемолитичен стрептокок от група А – група А стрептокок или GAS), въпреки че стрептококите от други групи също могат да бъдат причинители. Бета-хемолитичните стрептококи, които не принадлежат към група А включват Streptococcus agalactiae, известен също като стрептокок от група В или GBS. Груповата класификация (група А) на стрептококите се извършва на базата на т.нар полизахарид на Lancefield, който се локализира в клетъчната им стена. По-нататъчната им класификация е в зависимост от типа хемолиза на кръвен агар, като бета – хемоилизата е пълна хемолиза. Освен това стрептококите призвеждат и други субстанции като токсини и ензими (стрептокиназа, хиалуронидаза), протеини М и F.

На базата на М – протеина се извършва щамовото типиране на стрептококите, като определни щамове има склонност да се асоциират с определни заболявания – скарлатина, еризипел, постстрептококов гломерулонефрит и т.н. Еризипелът обикновено се причинява от „кожните“ щамове стрептококи. Преди най – често заболяването е засягало лицето днес предилекцията е към долните крайници. Както и другите обриви, предизвикани от стрептококи и тук обривът се дължи на отделянето на екзотоксин. Може стрептококовата инфекция да е в области, където няма видима проява; например, инфекцията може да бъде в назофаринкса, но обривните промени да се локализират по горния слой на дерма и повърхностните лимфни съдове.

Еризипелните инфекции могат да се появят при навлизане в кожата посредством леки травми, ухапвания от насекоми, ухапвания от кучета, екзема, спортни травми, хирургически разрези и язви и стрептококит често са част от стрептококови бактерии в собствената носна кухина на засегнатия индивид, инфекцията се появява след малка драскотина или абразия, което води до токсемия.

Еризипелът не засяга подкожната тъкан. Не се отделя гной, налице е само екстравазация на плазма или серозна течност. Подкожният оток може да доведе до погрешно диагностициране като целулит, но характерът на обрива е много по-характерен и рязко маркиран от този целулит.

Диагнозата е клинико – епидемиологична и се потвърждава от лабораторни изследвания, като от значение са промените в пълната кръвна картина (левкоцитоза с олевяване), повишени СУЕ/CRP, понякога при персистиращ фебрилитет е необходимо изследване на хемокултури или материал от улцеративна кожна лезия.

Лечението включва:

- Почивка на легло, повечето случаи, обаче изискват незабавна хоспитализация
- Кое е оптималното антибиотично лечение все, още е въпрос на дебати. Въпреки това средство на първи избор е пеницилинът.
- Пеницилинът се прилага или венозно (Penicillin G 2–4 милиона единици (mln IU) на всеки 4-6 часа), или интрамускулно (Procain Penicillin 1,5–3,0 милиона единици веднъж дневно).
- В леките случаи е възможно да се прилага и перорална терапия (Penicillin V 1-1,5 mln IU в 3 или 4 приема
- Когато инфекцията започне да отшумява и пациентът е афебрилен,

обикновено 3–5 дни може да се преминете към перорална терапия (Penicillin V 1-1,5 mln IU 3–4 пъти дневно)

- В началната фаза може да се използват и мокри превръзки в допълнение към антимикробната терапия с цел облекчаване на симптомите; превръзките се сменят 2-3 пъти на ден.
- Пациентите със свръхчувствителност към пеницилин се лекуват с цефалоспорини (напр. Cefuroxime 1,5 g три пъти дневно iv, последван от Cefalexin 500 mg 3–4 пъти дневно p.o.) или Clindamycin (първо 600 mg четири пъти дневно i.v. за 3–5 дни и след това 300 mg четири пъти/ дневно p.o.
- Периодът на лечение на първия епизод на еризипела е средно 2-3 седмици

2. Персистиращ или рекурентен еризипел

Ако отговорът на пеницилиновото лечение е лош или засегнатата област е явно язвена още в началната фаза, трябва да се обмисли възможността за стафилококова инфекция или целулит (вижте по-долу). В такъв случай лечението се състои от венозно приложение на някой от следните антибиотици: Cloxacillin, цефалоспорин или Clindamycin в продължение на 3–7 дни, последвано от перорално лечение. Периодът на лечение на повтарящи се еризипелни инфекции е 4-6 седмици. Показан е дълъг период на лечение, по- специално за пациенти, при които са засегнати кожни участъци, които поради лоши кръвна или лимфна циркулация са едематозни и лошо заздравяват.

Ако еризипелът се повтаря често (например 3 пъти в рамките на няколко години), може да се наложи дългосрочна (за няколко месеца или повече) антимикробна терапия. Използва се или benzathine penicillin (1.2–2.4 mln IU) интрамускулно на всеки 4 седмици или по-често, ако е необходимо) или Penicillin V (1-2 mln IU / 24 часа през устата). Дозата се адаптира индивидуално в зависимост от това колко често се повтарят симптомите и скоростта на развитие на по- разгърната клинична картина. Пациентите с алергия към пеницилин (които не са имали анафилаксия) обикновено могат да използват и цефалоспорини.

Ако еризипелът се повтаря е важно да се идентифицират и третират всички входни места на инфекция и да се посъветва пациентът да спазва съответен режим, който да предотвратява нова инфекция (например неподходящи обувки). От особено

значение е овладяването на отока на краката (компресионни чорапи, периодична пневматична компресия и ръчен лимфен дренаж при тежък лимфедем).

3. Еризипелоид

Еризипелоидът представлява кожна инфекция, причинена от Erysipelothrix rhusiopathiae, протичаща с характерно възпаление на пръстите на ръцете. Източник са болни животни, основно свинете. Човек се заразява след контакт с болно животно или при убождане с кост или риба. След проникване в кожата се развива локален възпалителен процес. Протича основно като кожна форма, при която на фона на добро общо състояние по пръстите на ръцете, в аксиларните ямки или около лакътната става се появява ограничена като плака хиперемия на кожата с рязко ограничени ръбове и леко надигната – всъщност, много приличаща на еризипелни кожни промени. Отначало е ярко червена, но бързо избледнява, а в краищата придобива виолетово – синкав оттенък. Кожата над нея е опъната и болезнена. Фебрилитет по правило няма, освен в единични случаи. Еволюцията е благоприятна. Септичната форма се наблюдава рядко. Наблюдава се септична температурна крива, хепатоспленомегалия, ендокардит, особено при пациенти с подлежащи клапни увреждания, а също и без такива.

Диагнозата е клинико – епидемиологична.

Лечение: Средство на първи избор е Penicillin G 2–4 милиона единици (mln IU) на всеки 4-6 часа за срок 7-10 дни при кожната форма и минимум 4 седмици при ендокардита и септичната форма.

Забележка: На българския пазар няма наличен Penicillin G

Алтернативни лекарствени продукти&

- Ceftriaxone 100 – 200 mg/kg в 1 или 2 апликации 7-10 дни
- Imipenem/Cilastin 500/500 mg на всеки 6 часа или 1000/1000 mg на 6-8 часа
- Тетрациклини. Doxycycline 100 – 200 mg/дн интравенозно 7-10 дни
- Erythromycin 30 – 50 mg/kg т.м. перорално в 4 приема 1 час преди хранене.

Алтернативен макролид – Azythromycin 1 g през първия ден, последвани от 500 mg 1 път / дневно 2 – 5 ден.

- Сулфонамиди. Sulfamethoxazol – Trimetoprim. Приложение при възрастни 2 ампули на 12 часа 7 – 10 дни. При деца: от 6 седмици до 5 месеца: 1,25 ml на всеки 12 часа (ампули 480 mg/5 ml), от 6 месеца до 5 години: 2,5 ml на всеки 12 часа, 6 до 12

години: 5 ml на всеки 12 часа (ампули 480 mg/5 ml).

4. Тетанус

Тетанусът е остро протичаща ранева инфекция. Причинява се от Clostridium tetani. Клинически заболяването се демонстрира с повишена рефлекторна възбудимост, тонични спазми на отделени мускулни групи или цялата мускулатура на тялото. Заболяването се характеризира с висока смъртност, която се дължи на асфиксия в резултат на парализа на гръдната и диафрагмалната мускулатура.

За тетанус е необходимо да се мисли, когато имаме данни за предшестващо нараняване; клинични симптоми като:

- неспокойствие, адинамия, танатофобия;
- промени в раната-парене, мравучкане, болки като преминаване от електричен ток през нея, дори и когато раната е оздравяла;
- повишен мускулен тонус-тризмус, лодковиден корем, ригидност на гръбначната мускулатура;
- гърчова симптоматика

Лечение: За неутрализация на все още нефиксиран тетаничен екзотоксин се прилага **човешки тетаничен имуноглобулин (HTIG до 10 000 UI i.m.).** Първоначално се прилагат 250 UI HTIG. Тази доза може да бъде увеличена на 500 UI при:

- инфектирани рани, които не могат да бъдат хирургически обработени в следващите 24 часа;
- дълбоки или контаминирани рани с наличие на тъканен разпад и нарушено кръвообращение;
- попадане в раната на чужди тела;
- тежка степен на изгаряне, измръзване, тъканна некроза или септичен аборт.

Препоръчва се своевременно хирургично саниране на раната. Приложението на антибиотик не елиминира циркулиращия токсин. Прилага се с оглед ерадикация на вегетативните форми в раната, които са източник на екзотоксин. Като медикамент на първи избор се препоръчва приложението на Metronidazole 4 x 500 mg. i.v. Лечението се провежда в отделение по интензивни грижи и реанимация и е насочено към поддържане на основните жизнени показатели на пациента и миорелаксация. В случай на развитие на дихателна недостатъчност, болният се поставя на механична вентилация.

Патогенетично лечение включва седиране на болния; опит за мускулна релаксация и невроплегия. Поддържане на водно-солевата обмяна, корекция на

хипокалиемията, оксигенация.

СЕРОТЕРАПИЯ и профилактични мерки - пълна и точна анамнеза за реактивността на пациента спрямо серуми и алергични прояви; - проверка за поносимост към конкретния серум, който ще се прилага; - 0,1 мл серум разреден в 100 мл физиологичен разтвор - интрадермално инжектиране; след 30 мин се отчита реакция. При липса на реакция: Серумът се инжектира на няколко пъти - 0,5 мл, след 30 мин - 1,0 мл, след 30 мин - 2,5 мл, след това цялото дозирано количество. При наличие на реакция: Провежда се метода на десенсибилизация по метода на Безредка.

5. Антракс

Антраксът е зооноза. Източник на заболяването най-често са тревопасни животни. Хората се инфектират при контакт със заразени животни, заразена почва, месо или предмети, имали досег с животински труп. Заболяването протича в няколко клинични форми, взависимост от механизма на инфектиране: кожна (най-честа), орофарингеална, интестинална, белодробна, септична и менингитна.

Съмнителни за антракс биха могли да бъдат пациенти, които са имали данни за:

- контакт с болни от антракс животни;
- данни за контакт с животни от ендемичен район;
- сърбяща папула, пустула, наличние на възпалителен вал, поява на „дъщерни везикули‘‘, липса на усет за болка, лимфонодулит, лимфангит;
- едема малигнум;
- силни болки в корема, гадене, повръщане, чести изхождания на рядко-кашави и воднисти материи с примеси на много кръв и слуз
- болки в гърдите, задух, кашлица с кървави храчки,обща интоксикация, развитие на ОДН
- септично състояние с полиорганно засягане и хемодинамичен срив

При тежките форми може да бъде използван и противоантраксен серум в доза 40-60 ml i.m. (4-6 дози на ден за един или два дни). При случаи на антраксен сепсис и белодробната форма се препоръчва прилагане на 60 ml i.m. (6 дози/ден за максимален период от 5 дни).

- Антибиотично лечение: Benzylpenicillin, rifampicin, clindamycin, chloramphenicol, imipenem/cilastatin, или vancomycin може да се използват за лечение.
- Ciprofloxacin или doxycycline се препоръчват като втори медикамент при по-тежки

форми.

- Doxycycline - 200 mg PO / IV на всеки 12 часа.
- Penicillin G - предпочитан агент за лечение на инхалационен антракс и антраксен менингит.
- За постекспозиционна профилактика (ПЕП) при съмнение за експозиция - Doxycycline или който и да е хинолон (напр. ciprofloxacin, levofloxacin). ПЕП трябва да продължи 60 дни.

Патогенетично лечение: - борба с ОДН, дехидратацията, промените в КГА; - поддържане на хемодинамиката. Болните от антракс задължително се хоспитализират в инфекциозно отделение и се прилагат всички противоепидемични мерки за ООИ.

Бяс

Бесът е остро инфекциозно заболяване, която засяга бозайниците и човека. Трансмисията е чрез ухапване и по-рядко чрез слюнка, попаднала върху открита рана. Протича с тежки нервни смущения, проявяващи се с възбуда, парези и парализи. Ако до няколко часа след ухапването заразеният не се ваксинира с противобясна ваксина по строго определена схема, настъпва летален изход. Причинителят на заболяването е вирус, инфектирането с него води до енцефалит. Вирусът е невротропен и образува специфичните телца на Бабеш-Негри. Вирусът се съдържа също и в слюнчените жлези и слюнката, както и в някои вътрешни органи, вкл. слезка и бъбреци. Разпространява се главно чрез хищници, тъй като техният начин на живот улеснява предаването на инфекцията от едно животно на друго чрез ухапване. Причинители на заразата са и прилепи.

Съмнителни за бяс са пациенти, които през последните 6 месеца са с данни за:

- Ухапване от бозайник или ослюняване от неваксинирано животно в повърхностна рана.
- Променливо поведение, свръхвъзбудимост, сменяща се с депресия, промени в апетита.
- Агресивност, липса на страх, хидрофобия, спазми или парализи на глътката, повишено слюноотделяне.
- Остра парализа, започваща от главата, прогресираща към горните крайници и обхващата цялото тяло.

Етиологично лечение при доказан случай на бяс няма. Затова е важно при съмнение за рискова експозиция да се проведе постекспозиционна профилактика, показанията за която са представени на таблица 9.

Таблица 9: *Показания за провеждане на постекспозиционна имунопрофилактика на бяс при имунокомпетентни лица*

Степен на експозиция	**Вид експозиция (при ухапване от бясно диво или домашно животно, или прилеп)**	**Постекспозиционна имунопрофилактика**	
		Неваксинирани или непълно ваксинирани лица[1]	Напълно ваксинирани лица[2]
I	Докосване/хранене на животни, облизване на интактна кожа	Не се препоръчва ваксинация	Не се препоръчва ваксинация
II	Рана без кървене, повърхностни драскотини или ожулвания, облизване или гризане на увредена кожа (в случай на експозиция от прилепи, се прилага степен III, вижте по-долу)	Ваксинация срещу бяс[3]	Имунизация с две дози ваксина в интервал от три дни
III	Ухапвания или драскотини, контакт на лигавици или рани със слюнка (напр. чрез облизване), предполагаемо ухапване или драскотина от прилеп или контакт на лигавици с прилеп.	Ваксинация срещу бяс[3], с едновременно приложение на антирабичен имуноглобулин (20 IU/kg телесно тегло)	Имунизация с две дози ваксина в интервал от три дни

[1] Неваксинирани или непълно ваксинирани лица: В случай на експозиция от II-ра степен, имунизацията с ваксина срещу бяс трябва да се извърши съгласно схемата по-долу; в случай на експозиция от III-та степен, едновременно с това трябва да се приложи и антирабичен имуноглобулин на ден 0.

[2] Напълно имунизирани лица: При лица с пълна имунизация преди експозиция, имунопрофилактиката в случай на експозиция от II- ра или III- та степен трябва да се състои от две дози ваксина на ден 0 и 3. Приложението на имуноглобулин не се изисква (изключение: лица с имунодефицит, вижте по-долу).

[3] Съществуват различни противобесни ваксини: Rabipur и Verorab.

СЗО препоръчва два възможни режима на ваксинация за постекспозиционна профилактика (ПЕП) за лица, които не са ваксинирани или са частично ваксинирани:

- Есенска схема: по една доза ваксина на ден 0, 3, 7, 14 и 28;
- Загребска схема (само за имунокомпетентни лица): две дози ваксина на ден 0 (едновременно), по една допълнителна доза ваксина на ден 7 и 21 (0, 0, 7, 21).

Загребската схема е приложима за употреба както за Rabipur, така и за Verorab.

Антирабичен имуноглобулин – прилага се едновременно с първата доза ваксина, ако е показано. Ако първоначално не е наличен, имуноглобулинът може да се приложи до седем дни след първата доза ваксина. Дозата е 20 IU/kg телесно тегло; за препаратите Berirab, това съответства на 1 ml на 7,5 kg телесно тегло. Препоръчително е повече количество от имуноглобулина срещу бяс да бъде инжектиран дълбоко интрамускулно в и около раната. Останалото количество се инжектира интрамускулно на място, възможно най-отдалечено от мястото на инжектиране на ваксината (напр. мускул vastus lateralis).

Лицата с **имунодефици**т винаги трябва да получават серия ваксинация срещу бяс от ниво на експозиция II нататък (брой дози и интервали от време между дозите съгласно информацията за продукта), дори ако са завършили основната си серия имунизация преди експозиция. Едновременното приложение на имуноглобулин срещу бяс на ден 0 е показано за тази група хора, дори след експозиция от степен II. Две до четири седмици след последната доза ваксина трябва да се направи тест за антитела, за да се определи дали е необходимо поставянето на допълнителна доза.

В случаи на съмнителна експозиция или контакт с животно с предполагаема инфекция, ПЕП трябва да се извърши възможно най-скоро, независимо от времето, изминало от нараняването. ПЕП се преустановява в случаите когато инфекцията на въпросното животно може да бъде окончателно изключена (лабораторна диагностика или десетдневен период на наблюдение без симптоми за кучета, котки и порове). От съществено значение е тясното сътрудничество с ветеринарните власти.

Патогенетично лечение включва седиране на болния; мускулна релаксация, поддържане на водно-солевата обмяна, корекция на хипокалиемията, оксигенация.

Раздел VIII
ТРАНСМИСИВНИ ИНФЕКЦИИ И ХЕМОРАГИЧНИ ТРЕСКИ

Използвани съкращения:

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ЕМ – Еритема мигранс

ИФМ - имунофлуоресценция

КФС - кранио-фарингеален синдром

ККХТ – Кримско-Конго хеморагична треска

ЛБ – Лаймска болест

МТ – Малсилска треска

ТИС – токсоинфекциозен синдром

ХТБС – Хеморагична треска с бъбречен синдром

ARDS – остър респираторен дистрес синдром

AV – атриовентрикуларен

CSF – цереброспинална течност

DOBV - Dobrava – hanta virus

ELISA – ензимно-свързан имунносорбентен анализ

PCR – полимеразно-верижна реакция

PUUV - Puumala hanta virus

ЛАЙМСКА БОЛЕСТ
(ЛАЙМСКА БОРЕЛИОЗА)

Определение: Лаймската болест е най-честата вектор-преносима болест в Северното полукълбо, причинява се от група спирохети - *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Borrelia* spp.). Техен вектор са кърлежи от род *Ixodes*.

Епидемиология: В Европа преобладават следните видове борелия, причинители на ЛБ: *B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii, B. afzelii, B. bavariensis* и *B. mayonii*, техен основен вектор са *Ixodes* кърлежи: *I. ricinus* и *I. persulcatus*. В Азия, *B. garinii* е доминантният причинител на ЛБ, а негови преносители са *I. ricinus, I. persulcatus и I. ovatus*. В Северна Америка - *B. burgdorferi sensu stricto* и *B. mayonii* са най-честите причинители, а техни преносители са *I. scapularis* и I. *pacificus*. В България най-чест причинител е *B. afzelii*, следвана от *B. burgdorferi*

sensu stricto и *B.garinii*, а основен вектор са *I. ricinus* кърлежи. Кърлежите освен преносител на ЛБ са и нейн резервоар, тъй като предават заболяването както трансфазално - през отделните стадии на развитието си - ларва, нимфа, възрастен индивид, така и трансовариално- на поколението си. Други основни резервоари са различни гръбначни животни - гризачи, бозайници и птици. Ларвите и нимфите могат да бъдат заразени или да предадат Borrelia burgdorferi на мишевидни гризачи при кръвосмучене. Заразяването на гостоприемника става при ухапване и хранене от заразен кърлеж. Продължителността на прикрепване на кърлежа е един от най-важните индикатори за предаване на инфекцията.

Географското разпределение на серопревалентността на лаймска борелиоза в България, 2023 г. показва, че някои региони на България могат да се възприемат като високорискови - Габрово, Търговище, Силистра, Плевен, Ловеч, Враца, Монтана, Видин, Добрич, Шумен и Разград.

Клинична картина:

***Ранна локализирана форма*:** След инкубационен период с различна продължителност 3-32 дни (най-често седмица), най-често на мястото на ухапването се появява малка червена макула/папула, която постепенно нараства с образуването на голяма ануларна лезия – еритема мигранс (ЕМ). Тя може да бъде разположена навсякъде- под аксилите, на гърба, на бедрата и т.н. В около 20% от случаите остава незабелязана от пациента.

***Ранна дисеминирана форма*:** Може да протече както с неспецифични общи симптоми като главоболие, мигрираща мускулна болка, повишена температура, неразположение, болки в гърлото, в редки случаи и лека кашлица. Възможно е засягане на кожата с поява на множество лезии, наподобяващи първоначалната ЕМ, но по-малки и по-бавно нарастващи. Засягане на лимфоидната структура с генерализирана лимфаденопатия, спленомегалия, хепатит, лимфоцитом и др. Засягане на нервната система с проява на менингеално дразнене с епизодични пристъпи на силно главоболие и болка във врата, лека енцефалопатия с затруднения в мисленето, радикулопатия, mononeuritis multiplex, краниална невропатия, която може да се прояви и с двустранно засягане на n. facialis. Лайм Кардит е също форма на ранната дисеминирана форма, може да се прояви като панкардит, миоперикардит и с AV-блок. Може да има очно засягане, под формата на конюктивити, ирити и хороидити.

***Персистираща (късна) форма*:** Месеци до година след първичната инфекция може да се появи хроничен артрит, който най-често е моноартирт и засяга големите стави, но може да се прояви и като олигоартрит със засягане и на малките стави. Друга форма е късната невроборелиоза, която може да се прояви като хроничен енцефаломиелит, спастична парапареза, леки психични разстройства и хронична аксонална полирадикулопатия.

Диагноза: Диагнозата Лаймска Борелиоза се поставя при *епидемиологична връзка*, т.е.

пребиваване на лицето в региони където е възможно да бъде заразен с *Borrelia burgdorferi*, *анамнестични данни* за ухапване от кърлеж (може да липсват такива) и *позитивна серология*. Необходимо е да се направят два серологични теста, единият по ELISA метод (EIA/IFA), при положителни резултати се прави потвърдителен тест по метода Western blot, ако и той е положителен диагнозата Лаймска болест се приема. При отрицателен резултат при който и да е от двата теста е необходимо прецизиране на диагнозата, ако ухапването е с давност по-малко от месец, то е възможно получаването на фалшиво отрицателни резултати и е уместно повтаряне на теста след 2 до 3 седмици. Ако симптомите персистират повече от година е необходимо повтаряне на двата теста. При преценка на клиницист е уместно прилагането и на други методи на диагностика: *PCR изследване от цереброспинален флуид (CSF) или синовиална течност, както и ELISPOT- тест*, който е по-специфичен и по-ранно може да докаже инфектиране с *B. burgdorferi*.

***Диагноза на лаймска невроборелиоза*:** Необходимо е изследване на серум и ликвор. При вземане на ликвор се изследва броя на клетките, видът им, количеството на глюкоза, белтък, лактат, CSF трябва да бъде изследва за наличие на интратекална продукция на антитела срещу *B.b.s.l.*, може да се приложи и PCR излседване за доказване на ДНК от *Borrelia* spp. Възможно е подобно както при ранната локализирана форма да се приложат микробиологични и микроскопски техники за диагностика, но те нямат практическо значение и за това не трябва да се използват в редовната клинична практика. От изследването на CSF при невроборелиоза се установява лимфоцитна плеоцитоза, повишено количество протеин, нисък лактат (< 3.5 mmol/l- отдиференциране от други бактериални менингити). Установяване на положителни антитела за B. burgdorferi, като практическо значение има установяването на положителен antibody index (AI). При AI > 1.5 се подкрепя диагнозата лаймска невроборелиоза, при AI - 1.3 и 1.5 - гранични стойности, повтаряне или изследване на допълнителни маркери CXCL13 и PCR. При AI < 1.3 - диагнозата много малко вероятна, освен при ранна инфекция. Всички лабораторни резултати трябва да бъдат интерпретирани заедно с епидемиологичните данни и клиничната симптоматика на пациента.

Лечение: То трябва да бъде съобразено със състоянието на пациента, тежестта на симптоматиката, като е възможно удължаване на курсовете на лечение, комбинирани на антимикробни медикаменти, като се вземат под внимание всички рискове до които води продължителната употреба на антибиотици и техните взаимодействия (Таблица 10).

Таблица 10. Лечение на Лаймска борелиоза

Изява на ЛБ	**Медикамент**	**Начин на приложение**	**Доза**
Ранна локализирана-ЕМ	Doxycycline Amoxicillin* Cefuroxime axetil* Azithromycin**	p.o./ i.v p.o./ i.v. p.o. p.o.	2 x 100 mg/ дн. 14 дни 3 x 500 mg/ дн. 14 дни 2 x500 mg/ дн. 14 дни веднъж 500 mg/ дн. 7 дни
Невроборелиоза (менингит; радикулопатия)	Doxycycline Ceftriaxone	i.v./ p.o. i.v.	2 x 100mg/ дн. 21 дни 2 x 2g/ дн. 21 дни
Лайм кардит	Doxycycline Amoxicillin Cefuroxime axetil Ceftriaxone	i.v./ p.o. p.o./ i.v. p.o. i.v.	2 x 100mg/ дн. 21 дни 3 x 500mg/ дн. 21 дни 2 x500mg/ дн. 21 дни 2 x 1g/ дн. 21 дни
Артрит	Doxycycline Amoxicillin* Cefuroxime axetil*	p.o./ i.v p.o./ i.v. p.o.	2 x 100 mg/ дн. 21 дни 3 x 500 mg/ дн. 21 дни 2 x500 mg/ дн. 21 дни
*- Дозата на бета лактамите трябва да бъде съобразена спрямо бъбречната функция, те са избор при бременни, кърмачки и деца до 8 годишна възраст **- Azithromycin и макролидите са втора линия на лечение			

Специфична профилактика - има експериментални ваксини, но още няма одобрени за профилактика на лаймска борелиоза.

МАРСИЛСКА ТРЕСКА

(СРЕДИЗЕМНОМОРСКА ПЕТНИСТА ТРЕСКА, ПЪПЧЕСТА ТРЕСКА)

Марсилската треска /МТ/ е остро инфекциозно заболяване, причинява се от *Rickettsia conorii.*

Епидемиология: МТ е широко разпространена рикетсиоза в Европа. Ареалите и са Черноморието и Средиземноморието. Вектори са кърлежи, най-често – кучешкият кърлеж *Rhipicephalus* sanguineus Те са и основен резервоар на инфекцията, предават я трансфазално и трансовариално. Човек не е източник на инфекция. *Механизъм на заразяване*: ухапване от кърлеж - основен, а също при размачкване на заразени кърлежи, чрез конюнктивата.

Сезонност - МТ се среща в периодите на активност на векторите – пролет-есен. Доброкачествена рикетсиоза, боледуват както възрастни, така и деца.

Клинична картина: *Инкубационен период*: 3-15 дни, средно 7 дни. Началото е остро, с развитие на ТИС и КФС. В този период се откриват характерни изменения на мястото на ухапване: черно петно, есхара, tache noire de Pieri. То е представено най-често от некротична круста с различни размери и може да бъде открито навсякъде по торса, лицето, крайниците, в окосмената част на главата. Среща се в 70% от случаите и е патогномоничен белег на заболяването. Когато входна врата е конюнктивата, окото е с оточни клепачи, а конюнктивата – зачервена, възможни са и кръвоизливи. 3-4 дни по-късно, на фона на повишена температура, се появява обрив – най-често започва от бедрата, но бързо се разпространява по тялото, крайниците, длани и ходила, както и окосмена част на главата и лицето. Обривът е макуло-папулозен, пъпчест, а понякога и хеморагичен. Представен е от няколко до множество лезии, не е сърбящ и може да се появи на няколко тласъка. Преминава за 7-10 дни с кафеникави пигментации при част от болните. При преглед освен описаните кожни промени се установяват брадикардия и хипотония, хепатомегалия, но рядко иктер. Продължителността на фебрилния период зависи от времето на започване на антибиотично лечение и обикновено 2-3 дни след неговото начало температурата се нормализира. **Усложнения**: При възрастни и полиморбидни болни по-често се установяват усложнения като бъбречна недостатъчност, кръвоизливи от ГИТ, полиорганна недостатъчност, неврологични усложнения, ритъмни сърдечни нарушения /предсърдно мъждене/, токси-инфекциозен шок.

Диагноза: За потвърждаване на диагнозата най-често се използват серологични методи - установяване на специфични антитела *IgM,* а по-късно и *IgG*. !!!В първа серумна проба, изследвана в края на първата седмица от началото на клиничните прояви може и да не се открият антитела, което не отхвърля диагнозата. Препоръчва се повторно изследване след около 10 дни. При част от болните антитела се образуват късно или не се образуват. Молекулярно-биологични методи /PCR/ също могат да намерят приложение в диагностиката на тази широко разпространена рикетсиоза.

Лечение:

Етиологично лечение - средство на избор – антибиотици от тетрациклинова група, на първо място – *Doxycyclin* в доза 200 мг / 24 часа, разделелени на два приема. При тежки форми дозата може да се повиши до 300 мг/24 часа. Продължителността на лечението е 5-7 дни, но може да продължи до 10 дни. Алтернативни антибиотици са: Chloramphenicol – 2,0/24 маса, разделени на 4 приема, Флуорохинолони. При вторична бактериална инфекция може да се добави и широкоспектърен антибиотик. При деца и бременни жени се препоръчват: Макролиди.

Навременното започване на антибиотично лечение намалява продължителността на фебрилния период, влияе благоприятно върху тежестта на протичане и намалява усложненията

Патогенетичното лечение е насочено към поддържане на нормална хомеостаза и според клиничните прояви се прилагат различни медикаменти – вливания, хепато и гастропротектори, диуретици, инотропни средства, при тежките форми кортикостероиди в доза 1-3 мг/кг за няколко дни

Симптоматичното лечение е насочено към облекчаване на отделните симптоми – антипиретици, НСПВС, болкоуспокояващи.

Профилактика*:* Към момента няма разработена ваксина.

КУ-ТРЕСКА

Ку-треската е зооноза, причинена *от Coxiella burnetii* и може да протече както безсимптомно, така и като остро или хронично заболяване с разнообразна клинична симптоматика – грипоподобно фебрилно заболяване, атипична пневмония, ендокардит, хепатит и др.

Епидемиология: *C. burnetii* заразява различни гостоприемници, включително хора, преживни животни (говеда, овце, кози) и домашни любимци - и в редки случаи влечуги, птици и кърлежи. *C. burnetii* се екскретира в урината, млякото, изпражненията и секретите и тъкани при раждане. Тези материи съдържат голям брой бактерии, които се аерозолират след изсушаване. *C. burnetii* е силно контагиозен и само няколко микроорганизма могат да причинят заболяване (инфектиращата доза е много ниска). Ку-треската се предава основно чрез:

- аерозоли от новородени животни, техните плаценти и замърсени кожи и козина;
- поглъщане на сурово мляко и козе сирене;
- трансфузии на кръвни продукти;
- майчино-фетални трансмисия (т.е. вертикално);
- ухапвания от кърлежи.

Съобщава се за редки предавания от човек на човек, включващи експозиция на плацентата на заразена жена и кръвопреливане. Предаването по полов път също е възможно.

Клинична картина: Клиничните прояви на заболяването се различават в зависимост от географския район. Клинично проявеното заболяване може да протече като остра или хронична инфекция:

Остра Ку-треска – 60% от пациентите с Ку-треска са асимптоматични, а при други може да протече като леко заболяване. Инкубационният период варира от 2 до 6 седмици (диапазон 14-39 дни, средно 20 дни). Трите основни клинични форми на остра инфекция са както следва:

- *Самоограничаващо се, грипоподобно фебрилно заболяване* (до 40°C) с внезапно начало, което често е придружено от главоболие (обикновено ретробулбарно), миалгия, артралгията не е честа, втрисане, умора и изпотяване. Температурата се нормализира в рамките на 5-14 дни.

- *Пневмония* - Пациентите имат суха, непродуктивна кашлица, диспнея и гръдна болка. Това състояние понякога може да прогресира до синдром на остър респираторен дистрес (ARDS);

- *Хепатит* – Протича с леко повишаване на трансаминазите (2-3 пъти над референтните стойности) и може да бъде свързана с образуването на антитела срещу гладката мускулатура (антифосфолипиди или антинуклеарни антитела). Протича с иктер и остри стомашно-чревни симптоми (гадене и повръщане, диария, болка в десния горен квадрант на корема), като симптомите преминават в рамките на 2-3 седмици.

- *Сърдечно-съдова патология* се развива при приблизително 1% от пациентите и включва перикардит, миокардит и остър ендокардит В една трета от случаите се наблюдава дисоциация между сърдечната честота и температурата (симптом на Faget). Някои пациенти с остър перикардит при Ку-треска, съобщават за болка в гърдите, а пациентите с миокардит могат да получат палпитации, болка в гърдите или диспнея. Пациентите с остра Ку-треска рядко могат да развият ендокардит, който вероятно е автоимунно усложнение и може да е резултат от антифосфолипиден синдром. Тези случаи могат да бъдат свързани с ниво на IgG антикардиолипинови антитела над 100 Ig G-тип фосфолипидни единици. Ендокардитът при Ку-треска се развива предимно при мъже на възраст над 40 години, бременни жени, имунокомпрометирани пациенти и/или такива, които имат подлежащо клапно заболяване.

- *Неврологични усложнения* - трите основни неврологични синдрома при Ку треска са менингоенцефалит или енцефалит, менингит и миелит с периферна невропатия.

- *Дерматологичните прояви* под формата на еритема нодозум или други неспецифични екзантеми, макулопапулозен обрив или дифузен макулозен сърбящ обрив могат да се наблюдават при остра инфекция.

- При бременни жени може да настъпи *спонтанен аборт*. Острата Ку-треска по време на бременност в повечето случаи е безсимптомна, но може да доведе до хронична инфекция, в

по-голям процент от случаите, отколкото при небременни жени.

- *Редки клинични прояви* - тиреоидит, медиастинална лимфаденопатия, панкреатит, епидидимит, орхит, приапизъм, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), оптичен неврит, синдром на Guillain-Barré и екстрапирамидна неврологична болест.

Хронична Ку-треска - От пациентите с остра инфекция, около 0,2% до 1,4% могат да развият хронична инфекция. Хроничната инфекция (дефинирана като инфекция, продължаваща повече от 6 месеца) може да не се прояви до месеци или дори години след острата инфекция.

- *Ендок*ардитът е основната клинична проява на хронична Ку-треска. Обичайно се развива при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване, включително клапни дефекти, ревматично сърдечно заболяване и изкуствени клапи. Пациентите с имуносупресивни състояния (СПИН, бъбречна недостатъчност, хематологични злокачествени заболявания и дългосрочна употреба на кортикостероиди) също са рискови. При пациентите с ендокардит, заболяването може да прогресира до сърдечна недостатъчност. Ендокардитът може да протече и с неспецифични симптоми като субфебрилна температура, умора, втрисане, артралгия, диспнея, обрив от септичен тромбоемболизъм и нощно изпотяване.

- Други системни прояви включват: *съдови* (инфекции на аневризми, присадки, протези), *остеоартикуларни* (остеомиелит, коксит, спондилодисцит, артрит, септичен артрит);

- При бременни жени - *спонтанен аборт, преждевременно раждане,* вероятно поради плацентит; *C. burnetii* може да се добави към микроорганизмите, причиняващи TORCH синдром (токсоплазмоза, други инфекции, рубеола, цитомегаловирусна и херпес симплексна инфекция).

- *Хроничен хепатит*, обикновено свързан с ендокардит;

- *Неврологични прояви* - мононеврит, оптичен неврит;

- *Белодробни прояви* - интерстициална фиброза, псевдотумор;

- *Бъбречни прояви* – гломерулонефрит;

- *Синдромът на хроничната умора* е описан при приблизително 10%-20% от пациентите с хронична Ку-треска.

Диагноза: Заболяването се потвърждава със ***серологична диагностика*** - въз основа на откриване на антитела фаза I и II (между остри и реконвалесцентни серуми). За потвърждение на остра Ку-инфекция се счита 4-кратното повишаване на титъра на антителата срещу антиген фаза II. За целта е необходимо да се вземат две проби с интервал от 3-4 седмици. Сероконверсията обикновено настъпва между 7-ия и 15-ия ден и почти винаги е налице до 21-ия ден. Серологичните методи, които се използват са: *индиректна имунофлуоресценция (IIF), фиксация на комплемента и ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA*). Фалшиво положителни серологични резултати могат да възникнат при легионелоза и лептоспироза.

При хронична Ку-треска се установява повишаване на IgG и IgA срещу антиген фаза I. Титър 1:800 или повече се счита за диагностичен маркер за ендокардит (един от основните модифицирани критерии на Дюк). Титрите на IgM фаза II са по-ниски или липсват. Титрите на IgG фаза II обикновено са по-високи от 1:1600; те могат да продължат до 12 години след инфектирането. Основният предсказващ критерий за клинично излекуване е откриването на фаза I IgG титър под 1:200.

Бързо, чувствително и количествено тестване с ***полимеразна верижна реакция (PCR)*** може да се направи или на цяла кръв, или на серум. PCR трябва да се направи по време на острото заболяване (оптимално в рамките на първите 2 седмици от появата на симптомите), за предпочитане, преди или малко след приложението на антибиотик. При правилно взет материал, резултатите от PCR почти винаги са положителни при пациенти с остра Ку-треска, преди да се развие антителният отговор. В случаите на съмнение за хронична Ку-треска трябва да се извърши PCR на цяла кръв или серум, тъй като може да се появи рецидивираща бактериемия. PCR анализите могат да се извършват и върху тъкан на сърдечна клапа (прясна, замразена или поставена в парафин), ликвор, плеврална течност, проби от костна или чернодробна биопсия, мляко, плацента и фетална тъкан.

Лечение: Оптималната продължителност на лечението не е достатъчно проучена, но антибиотичните курсове обикновено се прилагат за 14-21 дни. Медикамент на първи избор е Doxycycline. Флуорохинолоните могат да се използват като алтернативни (Ofloxacin, pefloxacin и levofloxacin). Флуорохинолоните имат предимство при менингоенцефалит, тъй като имат по-добро проникване в цереброспиналната течност. Макролидите, особено azithromycin и clarythromycin, също могат да се използват като алтернативни средства, но някои щамове на *C.burnetii* показват резистентност. Trimetoprim-sulphametoxazole (TMP-SMZ) също може да бъде прилаган. Макролидите или TMP-SMZ са терапевтични опции при деца и бременни жени. Адювантно лечение с кортикостероиди е използвано при хепатит, който не се повлиява от антибиотичното лечение.

Хроничните инфекции с *C burnetii* са много трудни за лечение. Препоръчва се продължителна комбинирана терапия, поради високия процент на рецидиви при лечение с по-кратка продължителност. Най-съвременната препоръка за лечение на ендокардит е комбинация от doxycycline и hydroxychloroquine в продължение на най-малко 18 месеца, за да се предотвратят рецидиви. Алтернативен вариант е комбинация от doxycycline и флуорохинолон за поне 3-4 години. Други предложени алтернативи включват doxycycline или флуорохинолони в комбинация с rifampin. Ендоваскуларните усложнения трябва да се лекуват с комбинация от doxycycline и hydroxychloroquine. Остеоартикуларните инфекции също трябва да се лекуват с продължителна антибиотична терапия, заедно с хирургичен дебридман.

Прилага се комбинация на doxycycline и hydroxychloroquine, със или без rifampin, както и комбинацията от флуорхинолон и rifampin.

Профилактика:

Профилактика след експозиция за 5 дни с tetracycline или doxycycline е ефективна, ако започне в рамките на 8-12 дни след експозицията.

Ваксинопрофилактика - ваксината се използва предимно при хора в риск, като ветеринарни лекари, работници в кланици, фермери или други професии, които изискват близък контакт с животни. Няма налична ваксина за деца. Има лицензирана *цялоклетъчна* ваксина (*Q-Vax*). Скринингът преди ваксиниране е от съществено значение и включва анамнеза, кожни тестове и серология, обикновено чрез индиректна имунофлуоресценция (IIF). И трите компонента трябва да са отрицателни преди прилагане на ваксината.

Ацелуларните ваксини са представени като ефективни като Q-Vax, но с по-малко странични ефекти.

КРИМСКА-КОНГО ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА (ККХТ)

ККХТ е вирусна трансмисивна, *особено опасна* природно-огнищна инфекция, която се характеризира с токсоинфекциозен синдром (ТИС), краниофарингеален синдром (КФС) и животозастрашаващи кръвоизливи. Причинява се от *Congo Crimean haemorrhagic fever virus,* род *Orthonairovirus,* семейство *Nairovirus,* разред *Bunyavirales.*

Епидемиология: Вектори са кърлежи от рода *Hyalomma marginatum*. Виремията у човек продължава 10 дни, а у кърлежите е пожизнена. Основен механизъм на предаване – *трансмисивен,* при ухапване от кърлеж във всяка фаза, освен яйце. Вирусът се съдържа във всички течности на кърлежа и заразяването е чрез кръвосмучене и попадане на слюнка в раничката. Заразяване е възможно при размачкване на заразен кърлеж, през конюнктивата / пръскане/, както и от кръв на заразен и болен в периода на виремия. Възможно е *възникване на вътреболнични инфекции. Резервоар* на инфекцията са иксодови кърлежи, дребни гризачи, таралежи, домашни животни. Възприемчивостта на човека е висока, но ¾ от заболелите са мъже, чиято работа е на открито. *Сезонност* – свързана с активността на кърлежите – топлите месеци - май-септември.

Клинични прояви: *Инкубационен период* – 1-15 дни. При заразяване чрез ухапване е по-кратък, а при заразяване чрез кръв – по-дълъг.

Прехеморагичен период – заболяването най-често започва остро, при пълно здраве, с развитие на ТИС, а до края на първото денонощие – и на КФС. Състоянието на болните е увредено от

самото начало. Характерно е силното, мъчително главоболие. Установяват се брадикардия и хипотония.

Хеморагичен период – след 2-4 дни температурата се нормализира и се появяват кръвоизливи – кожни, лигавични, около инжекционните места, епистаксис, по-късни и кухинни кръвоизливи /гастроинтестинален тракт, мозък, матка/, които могат да са животозастрашаващи.

Реконвалесцентният период започва през втората седмица със спиране на кървенето и подобряване на състоянието. Възстановяването е продължително, с паметови нарушения, депресии, косопад.

Усложнения: *Танатогенезата* е свързана с развитие на хеморагичен шок, мозъчен оток и полиорганна недостатъчност.

Диагноза: До 10-тия ден от началото вирусът може да се изолира от кръвта на болния и се използват молекулярно-биологични методи /RT-PCR/. След 10-тия ден се използват серологични методи за откриване на специфични антитела. Те се изследват с готови търговски китове и е достатъчно да се изследва една серумна проба /ELISA, IMF/. Всички посочени диагностични изследвания се извършват при спазване на изискванията за работа с особено опасни инфекции!!

Лечение: Болните се изолират и лечението се провежда при режим на работа с особено опасни инфекции.

- *Хиперимунен гама глобулин,* доскоро произвеждан в България. Прилага се в първите дни, по време на виремията, в доза 0,3-0,4 мг/кг т/24 часа. Използва се и за профилактика на контактните лица.
- *Ribavirine* – одобрен от СЗО и включен в есенциалната листа за лечение на вирусните хеморагичните трески.
- *Патогенетично лечение* – **основно!** – субституираща терапия с кръв и биопродукти, съдовоукрепващи медикаменти, кръвоспиращи, вливания според нужди и загуби, кортикостероиди – 1-2 мг/кг/т/24 часа, гастропротектори, антимикробен препарат, при необходимост – хепатопротектори, диуретици, кислородотерапия, симптоматични средства.

Профилактика:

Специфична - Има разработена уникална българска ваксина, съдържаща ваксиналния щам V42/81 вирус, изолиран от пациент. Ваксината се прилага по 1 мл двукратно подкожно през 30-40 дни с реимунизации след 1 година, а след това на всеки 5 години. В света усилено се работи за създаването на рекомбинантна ваксина.

ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА С БЪБРЕЧЕН СИНДРОМ (ХТБС)

ХТБС е остра природно-огнищна инфекция, която протича с развитие на токсоинфекциозен (ТИС), краниофарингеален синдром (КФС), бъбречна недостатъчност и кръвоизливи.

ХТБС се причинява от хантавируси, род *Orthohantavirus,* сем. *Hantaviridae*, разред *Bunyavirales* . Хантавирусите се делят на:

- хантавируси на Стария свят – причиняват основно ХТБС,
- хантавируси на Новия свят – причиняват основно ханта -кардиопулмонален синдром /ХПС/, характерен за Северна и Южна Америка.

В България се срещат два ханта вируса - *Dobrava – hanta virus /DOBV/* и Puumala hanta virus /PUUV/. *DOBV* причинява по-тежко заболяване.

Епидемиология: ХТБС е широко разпространена в Евразия. Резервоар на вирусите са различни мишевидни гризачи. В България това са мишки /полска, жълтогърла, горска/, плъхове и горски полевки. Особеност на ханта вирусите е, че имат предпочитан резервоар - *DOBV* – жълтогърла полска мишка, *PUUV* – кафява горска полевка. *Механизъм на заразяване* – за Далечния изток - аерогенен, за Европа и България – алиментарен и контактно-битов. В България ХТБС най-често се среща на надморска височина над 700 м. *Сезонност* - заболявания се регистрират целогодишно с по-голям брой случаи през топлите месеци, което е свързано с активността на хората навън, а през зимните месеци случаите са свързани с миграция на гризачите към домовете на хората. Боледуват по-често мъже, заети с работа в гората – дървосекачи, горски работници и др.

Клинична картина: *Инкубационен период* – 4-50 дни, средно 11-20 дни. Заболяването преминава през няколко стадия:

Начален, токсиинфекциозен, прехеморагичен период: ХТБС започва остро, при пълно здраве с развитие на ТИС, както и на КФС. Част от болните имат зрителни нарушения – двойно, неясно виждане. Пациентите са в увредено състояние от самото начало и се оплакват от болки в стомаха и корема, повръщане и диария, болки в лумбалната област. В края на този период намалява количеството на отделената урина.

Втори период - на бъбречна недостатъчност и кръвоизливи / най-тежкият период/: температурата се нормализира, но състоянието на болните се влошава: подпухнали са, не отделят или отделят много малко количество урина, оплакват се от болки в корема и в лумбалната област като последните се засилват нощем. Пациентите са с мъчително хълцане, установяват се брадикардия и хипотония, както и данни за белодробен застой и тахидиспнея. Хепатомегалията е обичаен симптом, може да има и иктер. Болните са раздразнителни или вяли, при мозъчен оток се наблюдават количествени промени в съзнанието и гърчове. В този

период се появяват и кръвоизливи – по кожа, лигавици, в най-тежките случаи – и кухинни. Вторият период продължава 10-12 дни и заболяването преминава в *периода на полиурия*, в който количеството отделена урина се увеличава, кръвоизливите спират и състоянието бавно се подобрява. *Реконвалесцентният* период е продължителен с развитие на депресии, косопад, неврастения.

Усложнения: Танатогенезата през втория период е свързана с развитие на белодробен и мозъчен оток, хиперхидратация, уремия и сърдечни нарушения, както и с развитие на кръвоизливи. В периода на полиурия се наблюдава диселектролитемия и вторични бактериални инфекции.

ХТБС при деца - наблюдава се по-рядко и протича по-леко. *ХТБС при възрастни лица* – може да не се развие типичен ТИС, дори и да няма температура. Прогнозата е сериозна поради по-често възникване на усложнения и поради наличие на повече придружаващи заболявания. *ХТБС при бременни жени* – боледуват тежко, с развитие на редица усложнения – аборт, мъртво раждане, вагинални и маточни кръвоизливи. Вирусът се предава вертикално и плодът /новороденото може да развият заболяване.

Лабораторни отклонения: в *прехеморагичния* период се установяват тромбоцитопения, левкопения или нормоцитоза. Възможно е да има повишена стойност на хемоглобина и хематокрита. В урината може да има лекостепенна протеинурия.

Най-съществени отклонения се откриват във *втория период*: стойността на хемоглобина може да варира в широки граници според тежестта на хеморагичния синдром. Установяват се левкоцитоза и тромбоцитопения. В периода на бъбречна недостатъчност многократно се повишават стойностите на азотните тела – урея и креатинин, умерено се повишават стойностите на LDH, AST, ALT, понякога и на билирубина, намаляват стойностите на общия белтък и на албумина, повишава се стойността на триглицеридите при нормална на холестерола. Установено е, че високите стойности на CRP не корелират с тежестта на заболяването – обратно – при по-ниски стойности заболяването протича по-тежко. Урината в олиго-анурийния период е в оскъдно количество, с ръждив цвят, с изразена протеинурия и изо- или хипостенурия и богат седимент. Йонограмата е с различни отклонения в зависимост от периода на заболяване.

При ултразвуково изследване на коремни органи се откриват уголемени размери на бъбреците, нерядко със заличени структури и често – хепатомегалия, асцит. При рентгеново изследване на бели дробове се установява хиперволемия, застойни промени и плеврални изливи.

Диагноза*:* За потвърждаване на диагнозата най-често се използват *серологични методи* /ELISA, ИФМ, имуноблот/, чрез които се установяват специфични антитела. С използването

на *молекулярно-биологични методи* - *RT-PCR* се откриват и минимални количества вирусна нуклеинова киселина, те са високо чувствителни и също намират място в диагностика (С *PCR* в България е открита нуклеинова киселина както на *DOBV*, така и на *PUUV).*

Лечение: Няма специфично *етиологично* лечение. Към момента се прилага *Ribavirine – i.v.10-15мг/кг*, за период от 7 дни. *Ribavirine* индуцира промени в генома и блокира репликацията. Прилага се в ранните стадии. При *PUUV* инфекции не се отчита ефект. Приложение намира и *Favipiravir,* който селективно блокира RdRp и има ефект при ранно приложение. Друга група медикаменти са инхибитори на брадикининови рецептори – *Icatibant* – приложението им при *PUUV* инфекции е дало добър резултат. Медикаменти на бъдещето: *моноклонални антитела срещу* β_3 *интегринови рецептори*, които блокират навлизането на вирусите в клетките.

Основното лечение остава *патогенетично* като в олиго-анурийния период се прилага и хемодиализно лечение. Хемодиализата е животоспасяваща манипулация и с нея не трябва да се закъснява, нито да се избързва. В какъв режим ще се извършват диализните процедури зависи от клиничните прояви на болния, продължителността на анурията и усложненията.

ВАЖНО: Индикации за спешно провеждане на хемодиализа са: а/ белодробен оток, б/ мозъчен оток, вкл. количествено нарушаване на съзнанието, гърчове, в/ стойности на К+ над 7 ммол/л, г/ тежка метаболитна ацидоза, д/ високи стойности на азотните тела с анурия, е/ хиперхидратация.

Останалото лечение включва: *вливания* – количеството се определя според дневни нужди, перорален прием на течности, загуби (фебрилитет, дишане, потене, диария, повръщане, отделена урина), *биопродукти* – (human albumin 20%, прясно замразена плазма, еритроцитна маса, тромбоцитна маса), *кръвоспиращи, гастропротектори, антимикробен препарат,* бързо действащи бримкови *диуретици* в дози според количеството отделена урина. Прилагат се и *кортикостероиди* -1-2 до 3-4 мг/кг т/24 часа. Извършва се ежедневно и корекция на ацидозата – вливания и бикарбонати.

Профилактика*: Неспецифична: к*онтрол върху популацията на гризачите и хигиенна осигуреност на храненето, здравна просвета сред населението. *Специфична*: няма ваксина одобрена от СЗО. В Китай се използват 4 инактивирани ваксини срещу *Хантаан и Сеул*-вируси.

Раздел IX
НЕСПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ

При пациенти с нарушен имунитет може да се обсъди приложение на имуноглобулин. При пациенти с първични или вторични имунодефицити може да бъде приложен имуноглобулин като допълнтелно лечение към стандартната терапия.

Дозата и схемите на дозиране зависят от показанието – първичен или вторичен имунодефицит. Дозата може да бъде индивидуализирана за всеки пациент в зависимост от клиничната реакция. Дозата на база телесно тегло може да налага корекции при пациенти с недостатъчност или свръхтегло. При заместителна терапия при първични имунодефицитни синдроми със схемата на дозиране трябва да се постигне най-ниско ниво на IgG (измерено непосредствено преди следващата инфузия) ОТ МИНИМУМ 6 g/L или в нормалните референтни граници за възрастовата популация. За постигане на равновесие са необходими от три до шест месеца след започване на лечението (нива на равновесие за IgG). Препоръчителната начална доза е 0,4-0,8 g/kg прилагана еднократно, последвана от минимум 0.2/kg, прилагани веднъж на всеки 3 до 4 седмици. След като е постигнато равновесно състояние, интервалът на дозиране варира от 3 до 4 седмици. Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекциите.

При вторични имунодефицити препоръчителната доза е 0,2-0,4 g/kg на всеки три или четири седмици.

При необходимост от възстановяване и поддържане на обема на циркулиращата кръв и е уместно приложението на колоид може да се обсъди употребата на албумин. Човешки албумин може да се използва при всички възрастови групи. Необходимата доза зависи от теглото на пациента, тежестта на травмата или заболяването и от продължаващите загуби на течност и белтък. За да се определи необходимата доза, трябва да се използват измервания на адекватността на циркулиращия обем, а не на нивата на плазмения албумин.

При приложение на човешки албумин, трябва да се наблюдават редовно хемодинамичните показатели.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013 г.) на министъра на здравеопазването.