

**НАРЕДБА № ..... / .....**

**за приемане на фармако-терапевтично ръководство  
за лечение на инфекциозни заболявания**

**Член единствен.** С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство за лечение на инфекциозни заболявания, съгласно приложението.

**Преходни и заключителни разпоредби**

**§1.** Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

**§2.** Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

**§3.** Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

**§4.** Наредбата е приета с Решение № ..... на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

## Фармако-терапевтично ръководство за лечение на инфекциозни заболявания

### 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
НА	хемаглютинин
НМРV	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, гъби, 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 Orthomyxoviridae. Вирионите са с размери 80-120nm, 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 животински видове – 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 при грип тип В е 2-3 пъти по-бавна от тази на грипния 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 епитела на ГДП или конюнктивата. Фактът, че инфектираните хора са заразени 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 и въздухът е 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 реасортация.

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 реасортация - обмяна 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) и може да засегнат дихателната с-ма, сърдечно-съдовата с-ма, ЦНС, скелетна мускулатура, средно ухо и синуси и др.

Съвременната медицина разполага с живи атенюирани ваксини за аерозолно интраназално приложение, както и инактивирани ваксини съдържащи повърхностни антигени (НА) на актуалните циркулиращи грипни щамове. Грипните вируси се характеризират с висока изменчивост, поради което имунитетът след преболедуване или ваксинапрофилактика 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 ѝ 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 М (matrix) протеин; нуклеопротеин (NP), формиращ комплекс с РНК генома; фосфопротеин (Р) и голям протеин (L) участващи в комплекса на РНК полимеразата.

Рискови фактори за заболяване, причинено от РIV 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 3г. 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 РIV 1 са ГДП и най-вече ларингса и клинично се наблюдават случаи на псевдокруп, докато РIV 3 причинява широк спектър заболявания на ДДП. Обичайно началото на заболяването не е внезапно, както при грип. Клиничните симптоми не са толкова изявиени и прогресията им е по-бавна. По-рядко се наблюдават усложнения.

Въпреки десетилетия на проучвания и разработки, ефективна ваксина срещу RIV 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 М 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 цялогодишно. 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.

Срещу RSV инфекцията няма ефективно противовирусно лечение, но чрез рекомбинантна ДНК технология е разработено моноклонално антитяло (Palivizumab) срещу повърхностния вирусен F протеин. Приложението му е препоръчително при недоносени и деца с подлежащи сърдечно-съдови и белодробни заболявания. Профилактиката започва преди сезона с повишена заболяемост и се изразява в инжектиране на антителата в пет последователни месеца. Високата стойност на тази профилактика я прави труднодостъпна в редица държави по света.

#### **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 А до G). Групи В и С 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 военносслужещи в САЩ, но не е свободно достъпна за обществото.

#### **5. Риновируси**

Риновирусите 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 – А, В и С. 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 С може да причини значително по-тежко протичащо заболяване в сравнение с другите два типа.

RV тип А и В се свързват с CD54 рецептор на клетките на респираторния епител на ГДП, докато при тип С клетъчното навлизане се осъществява посредством CDHR3 рецептори. Въпреки че инкубационния период е между 20ч. 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 различни 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 2г. 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  $\alpha$ -интерферон, покзал добра ефективност, но в следствие 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 симптоми 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 ваксинапрофилактика при RV инфекции.

## **6. Човешки метапневмовируси**

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 пациенти >65г. с подлежащи хронични заболявания.

НМРV 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 –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . 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 болелите (около 36%). В следствие се разпространява в Централна и Източна Азия благодарение на развитият въздушен транспорт, причинявайки епидемични взривове, най-големият от които през 2015 г. в Южна Корея.

Не съществува ефективно противовирусно лечение и ваксинапрофилактика.

## **8. Диагноза на острите респираторни вирусни заболявания**

Диагнозата при острите вирусни респираторни заболявания се базира на клинично-епидемиологични 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 токсикоинфекциозен 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 ѝ. 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 А и В, 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 антигенна 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.

## **9. Противовирусни медикаменти**

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. Противовирусните медикаменти са разделени в два основни класа на базата на блокиране на вирусни структури. Особено важно е прилагането им имунокомпрометирани пациенти и пациенти с хронични заболявания и състояния, при които рисковете за тежко протичане и възникване на усложнения са по-големи. Целта е

ефективно блокиране на вирусната репликация, бързо обратно развитие на клиничната картина и предотвратяване възникването на усложнения.

По-стари противовирусни средства намират все още приложение в клиничната практика в случаите при които няма изградена резистентност спрямо тях. Такива са M2-инхибиторите, които блокират M2 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 при грипни вируси тип В не са показали ефект. Представители на групата са **Amantadine** и **Rimantadine**.

**Amantadine** е медикамент използван в неврологията за лечение на Паркинсонов синдром с различна етиология и при лекарствено предизвикани екстрапирамидни нарушения. Показал е и добра ефективност при инфекция с грипен вирус тип А. Може да се използва за лечение на грипна инфекция в доза 2 пъти по една капсула (200мг) дневно при възрастни и деца над 12г. На възраст 5-9г. и над 65г. се препоръчва една капсула (100мг) дневно. Между 9 и 12г. възраст в зависимост от теглото и тежестта на заболяването може да се приложи една капсула 1-2 пъти дневно. Лечението продължава 4-5 дни.

Профилактиката се провежда със същата доза медикамент с обичайна продължителност 10 дни до 6 седмици.

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

При възрастни и деца над 14г.: първи ден 3 пъти по 2 таблетки (100мг) дневно или 6 таблетки (300мг) наведнъж, втори и трети ден 2 пъти по 2 таблетки (100мг) дневно, четвърти и пети ден по 2 таблетки (100мг) веднъж дневно. При пациенти над 64г. възраст препоръчителната доза е 2 таблетки (100мг) дневно.

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

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

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 **Oseltamivir** и **Zanamivir**.

- **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 5мг), без да се превишава дневна доза от 20мг. Продължителността на терапевтичния курс е 5 дни.

Профилактика със Zanamivir се провежда с две инхалации (две гнезда по 5мг) 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 6мг/мл за приложение при кърмачета и деца в доза 2-3мг/кг/24ч при двукратен прием в продължение на 5 дни. За възрастни и по-големи деца са налични капсули от 30мг, 45мг и 75мг в същия дозов режим и продължителност. Не бива да се превишава доза от 150мг/ден.

Профилактика с Oseltamivir се провежда с дозата за 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 симптоматична терапия за повлияване симптомите на токсикоинфекциозния синдром с НСПВ средства, дезинтоксикараща и рехидратираща патогенетична терапия с венозни вливания на соли и глюкозо-солеви разтвори, и антиедемна терапия за повлияване на мозъчния оток, когато са налице признаци на мозъчноедемна симптоматика.

## 10. Коклюш

Заболяването 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, вискателна 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. 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 хрема, кашлица, сълзотечение, фебрилитет. Кашлицата постепенно придобива пристъпен характер и след първата седмица започва да преобладава през нощта. Пароксизмалният стадий се характеризира с типични кашлични пристъпи до изчерпване на инхалирания въздух, с подледващ реприз, водещи до изтощение на пациента и цианоза. Пристъпите обичайно завършват с отделяне на гъста хрчка или повръщане. Те обичайно могат да бъдат провокирани от външни фактори, но не и скоро след края на пристъпа, тъй като се наблюдава рефрактерен период. След продължителност на пароксизмите от около месец постепенно пациента навлиза в реконвалесцентен стадий. Пристъпите намаляват по тежест и честота в рамките на 1-3 месеца, наблюдават се основно денем.

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

Усложнения могат да се наблюдават при тежки форми и да засегнат дихателната система, ЦНС и др. Най-честото респираторно усложнение е пневмонията като вторична бактериална инфекция, но може да се наблюдават и ателектаза, бронхиектазии, емфизем, пневмоторакс. В кърмаческа възраст по-често са регистрирани гърчове и енцефалопатия от страна на ЦНС, вероятно в резултат на 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 цялоклетъчна 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 бустирание 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 постваксиналният 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 *V. pertussis* от *V. parapertussis*.

След въвеждането на ацелуларна коклюшна ваксина в България през 2010 г. се наблюдават случаи на доказване на *V. 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.  $\beta$ -адренергичните медикаменти и кортикостероидите не са показали достатъчен ефект в терапията на коклюша.

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

- **Erythromycin** в доза 40-50мг/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.

Алтернативни антибактериални средства с подобна ефикасност и по-малко странични ефекти са:

- **Clarithromycin** в доза 20мг/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 10мг/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.

## 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 – Черен дроб

Ат – антитела

ГДП – Горни дихателни пътища

## 1. МОРБИЛИ

**Увод.** Морбили е сред най-контагиозните респираторни инфекции. Всички хора са възприемчиви към причинителя, заболяването е повсеместно разпространено. Придобитият след преболеждане имунитет е пожизнен. Преди въвеждането на имунизацията срещу морбили епидемии са възниквали на всеки 2-5 години. След въвеждането на ваксината в България през 1969г. 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 конfluира. Петната не сърбят. 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. Култивирането е и единственият метод за потвърждаване 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

Парацетамол 15-20mg/kg на прием на 4 часа

## 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

Локални анестетици – Hexylresorcinol, Lidocaine, Benzocaine, НСПВС – Benzydamine

Рехидратация: Цели възстановяване на загубените течности с диария, повръщания и фебрилитет.

Перорална при леко или средно изразена дехидратация:

Разтвор на СЗО – 3,5g NaCl + 1,5gKCl + 2,5gNaHCO<sub>3</sub> + 20g глюкоза на прах + 1,0l вода и/или парентерална при тежките форми на дехидратация:

Глюкозо-солеви разтвори за интравенозна рехидратация(Sol Glucosae 5% 500ml, Ser Glucosae 5% 500ml 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 РО
- 6-11 месеца: 100,000 IU/ден РО
- >1 година: 200,000 IU/ден РО
- Антимикробни 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.

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

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

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

Усложнения от страна на дихателната система(пневмония): При тежки форми – парентерално за 5-7-10 дни или парентерално в началото и перорално след това.

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

Цефалоспорици: Ceftriaxone 100-150мг/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 50-100мг/кг в два-три приема, Ampicillin 100-400мг/кг в четири приема; бета лактамаза резистентни(комбинирани) – Amoxicillin + Clavulanic acid - 30-80мг/кг/24ч в три приема

Цефалоспорици: Cefuroxime 30 mg/kg/day в 2 приема, Ceftriaxone 100-150мг/кг/24ч. в два приема

Макролиди: Azithromycin 15-20mg/kg в два приема , Clarithromycin 15-20mg/kg в два приема

Бактерален конюнктивит – 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

**Увод.** От 40-те години на миналия век, рубеолата се приема като леко детско заболяване. Възможни са обаче и усложнения като остър бронхит, гнойна ангина, пневмония, ентероколит, артрит. С описанието на конгениталния рубеолен синдром на тази инфекция започва да се гледа като сериозен здравен проблем, което определя значимостта на имунопрофилактиката. Системната имунизация е довела до елиминиране на вродената и придобитата рубеола в някои от развитите страни.

**Определение.** Остро инфекциозно заболяване по-често в детската възраст, протичащо 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).

**Етиология.** *Rubella virus*, единствен представител на **род Rubivirus, сем. Togaviridae**. Геномът е представен от едноверижна несегментирана РНК(+). Вирусът 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 енотипни различия между щамове, 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 еритроцитите от едnodневни пилета, гъски, човешки 0 кр. група, отговорни за образуването също на вируснеутрализиращи Ат 3. Преципитиращи антигени – два вида(тета и йота). Вирусът няма общи антигени с други Тогавируси и не дава кръстосани реакции с тях.

Вирусът е термолабилен. Съхранява се на -70С и в лиофилизирано състояние. Лабораторните животни са слабо чувствителни на вируса, инфекция с клинична симптоматика се наблюдава само при заразяване на маймуни. Култивира се на клетъчни култури без да причинява директен цитопатичен ефект. Чувствителни са първични човешки и маймунски клетъчни култури и някои животински клетъчни линии. Може да се използва обогатената с човешки SLAM рецептори клетъчна линия VERO. Цитопатичния ефект е труден за доказване и имитира неспецифична клетъчна дегенерация.

**Механизъм на предаване.** Въздушно-капков и трансплацентарен. Контагиозен индекс близо 75%

**Входна врата.** Респираторният епител ГДП и конюктивите.

**Източник.** Човек – болен или с атипично протичаща форма и деца с вродена рубеола, които отделят вируса в продължение на месеци.

**Заразен период.** 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 к под формата на петна с размер 2-4мм, с розово червен цвят, не конfluира, не сърби. Изчезва след 3-4 дни без десквамация и пигментация. 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 на костите и др.

### **Диагноза**

Серологично изследване:

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 НК на вируса с полимеразна верижна реакция.

**Потвърден случай:**

- Доказване на генетичен материал на rubella virus чрез полимеразно-верижна реакция в подходящ материал(урина, гърлени, назофарингеални натривки, носни аспирати

или

- IgG сероконверсия или сигнификантна разлика(четирикратно нарастване титъра) на IgG антителата в рамките на 10-14 дни

или

- Доказване на IgM антитела чрез имуноензимен метод в подходящ клиничен материал(кръв, серум) при наличие на епидемиологична връзка с лабораторно потвърден случай

или

- Наличие на съответна клинична картина на фона на епидемиологична връзка с лабораторно потвърден случай

**Вероятен случай:**

При липсата на по-вероятна диагноза, когато е изпълнено следното:

- Остро наало с генерализиран макулопапулозен обрив и
- Повишена температура над 37.2C и
- Артралгия, артрит, лимфаденопатия или конюнктивит и
- Липса на епидемиологична връзка с лабораторно потвърден случай и
- Липса на серологичн или вирусологичен тест

**Възможен случай:**

Случай с генерализиран макулопапулозен обрив с остро начало, когато критериите за вероятен или потвърден случай не са изпълнени

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 неколkokратно 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 20мг/кг; Metamizole sodium 20мг/кг
- 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
  - Локални анестетици – Hexylresorcinol, Lidocaine, Benzocaine
  - НСПВС – Benzydamine
- Хепатопротектори - Silymarin 10мг/кг в три приема
- Корекция на нарушенията във водноелектролитното равновесие:
  - Перорална рехидратация с разтвор на СЗО – 3,5g NaCl + 1,5gKCl + 2,5gNaHCO<sub>3</sub> + 20g глюкоза на прах + 1,0l вода и/или парентерална рехидратация с глюкозо-солеви разтвори (Sol Glucosae 5% 500ml, Ser Glucosae 5% 500ml 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)

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

### 3. ВАРИЦЕЛА

**Увод.** 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 извършва като дерматомно локализиран обрив, известен като херпес зостер.

**Определение.** Остро вирусно висококонтагиозно заболяване, протичащо с характерен полиморфен 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-динамичен синдром, субфебрилна температура, главоболие. 1-2 дни по-късно се появява характерния за варицелата обрив. В началото обхваща лицето и шията и постепенно се разпространява 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 във везикули с бистро съдържимо, които постепенно засъхват или се превръщат в корусти. 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, характерен за заболяването. 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 стадий, без нови ефлоресценции.

#### Усложнения

1) Вторична бактериална инфекция на кожата, най-често причинена от *St. aureus* или *Streptococcus pyogenes*; 2) Варицелна пневмония с вирусен или бактериален характер – среща се по-често при възрастни или имunosупресирани 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 потвърждаване на диагнозата, при нужда се използват

ELISA – определяне на IgM и IgG антитела срещу VZV, в серум

PCR - детекция на VZV ДНК в пустилен 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

Хиперимунен VZV глобулин (VZIG), получен от пулове от донорска плазма с високи нива на VZV антитела; неговото производство е ограничено

Имуновенин – 1ml/kg i.v. (0,4 мг/кр.т.)

Антипиретици – Paracetamol – 15-20 mg/kg през 4 часа

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:

- Разтвор на СЗО – 3,5g NaCl + 1,5gKCl + 2,5gNaHCO<sub>3</sub> + 20g глюкоза на прах + 1,0l вода

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:

$BE.0,3.T = ml\ 8,4\% NaHCO_3$

Противоалергични средства: – деслоратадин 5mg за 24h; левоцетиризинов дихидрохлорид -20 капки за 24h

Лечение на усложненията

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

Широкоспектрърни 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 антиеметна терапия.

#### 4. ХЕРПЕС ЗОСТЕР

**Увод.** 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.

**Определение.** Остро инфекциозно заболяване, протичащо с типична локализация на кожните обриви.

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

**Клинична картина.** Заболяването обикновено 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 имunosупресирани 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 Ophthalmicus – засяга се n. trigeminus, по-точно неговият клон n. ophthalmicus. 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, конюнктивит, ретинит, атрофия на очния нерв.

**Усложнения.** Herpes Zoster Meningoencephalitis, Encephalitis – среща се при имunosупресирани пациенти. Заболяването започва 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.

**Диагноза.** 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:

Вирусологично потвърждаване - ELISA – 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.

## Лечение

Етиологично лечение: Acyclovir през устата - 5x800mg за възрастни; 20mg/kg 4 пъти на ден за деца до 16г. Курсът на лечение е 5-7дни.

Acyclovir i.v. - 5-10mg/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.

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

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

Перорална при леко или средно изразена дехидратация:

- Разтвор на СЗО – 3,5g NaCl + 1,5gKCl + 2,5gNaHCO<sub>3</sub> + 20g глюкоза на прах + 1,0l вода

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:

$$BE.0,3.T = ml \ 8,4\% \ NaHCO_3$$

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

Глюкокортикони

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

Лечение на усложненията

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

## Широкоспекърни пеницилини

- аминокпеницилини - Amoxicillin p.o. 50-100mg/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 1-1,5g за 24h i.v.

При персистиращ болков синдром – Gabapentin p.o. 1-2x 300mg начална доза

При нужда се прилага антиедемна терапия.

При персистиращ болков синдром – Gabapentin p.o. 1-2x 300mg начална доза

При нужда се прилага антиедемна терапия.

## 5. ИНФЕКЦИОЗНА МОНОНУКЛЕОЗА

**Увод.** 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.

**Определение.** Клиничен синдром – имунопатологична 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.

**Етиология.** Причинител е Ебщайн-Бар 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 линейарен двойноверижан 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 активирание на ранните вирусни гени. Тегументът често е асиметричен, с варираща 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.

**Механизъм на предаване.** Предаването 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:** Лигавиците на орофаринкса и горните дихателни пътища.

**Клинична картина.** Започва остро с триадата фебрилитет, ангина, лимфонулопатия. Ангината-с болки в гърлото, хиперемия, оток на небните дъги и увулата, хипертрофични тонзили със сиво-белезникави налепи по тонзиларната повърхност, гъгвив, назален говор, обструкция 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, неسرائнали 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	Чувствителност(%)	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/ $\mu$ L
- Над 50% лимфоцити
- 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 персистерат 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.

**Лечение.** Липсва етиологично лечение.

Симптоматично и патогенетично лечение.

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

Локални анестетици – Hexylresorcinol, Lidocaine, Benzocaine, НСПВС – Benzydamine

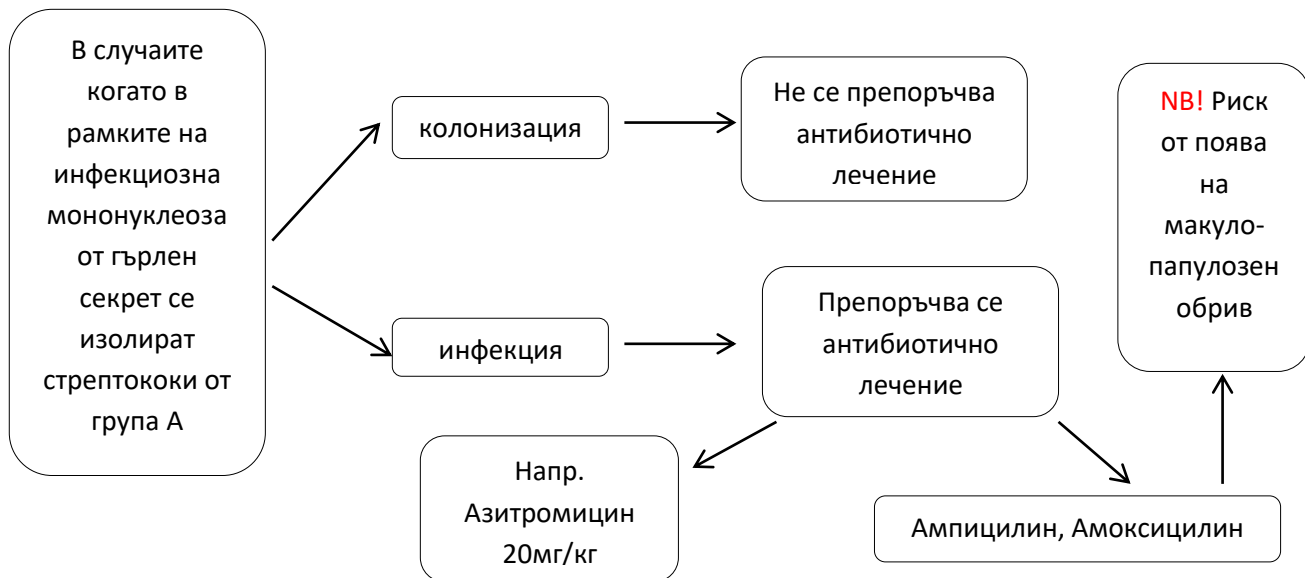
Кортикостероиди – Methylprednisolone 0,5-1мг/кг интрамускулно или интравенозно в кратки курсове. Не се препоръчват при неусложнена мононуклеоза. Препоръчват се при обструкция на горни дихателни пътища.

Хепатопротектори - Silymarin 10мг/кг в три приема

Корекция на нарушенията във водноелектролитното равновесие:

Перорална рехидратация с разтвор на СЗО – 3,5g NaCl + 1,5gKCl + 2,5gNaHCO<sub>3</sub> + 20g глюкоза на прах + 1,0l вода и/или парентерална рехидратация с глюкозо-солеви разтвори (Sol Glucosae 5% 500ml, Ser Glucosae 5% 500ml 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

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

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

**Етиология.** Бета-хемолитичен стрептокок от група А (*Streptococcus pyogenes*). Той е Gram положителен, неподвижен, не образува 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.

Епидемиологични данни: 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 реконвалесцентно 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 околоуствна бледост, бузите са румено-червени. На еритемен фон се появява дребно-петнист обрив, обикновено 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–Леде 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 лимфондулит, мастоидит, синусит, отитис медиа, менингит, бронхопневмония и др.). **Късни** /след 10–ти ден/ – остър постстрептококов гломерулонефрит, миокардит и остър ставен ревматизъм.

**Диагноза.** 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.

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

Етиологично - антимикробна терапия:

Пеницилинови препарати

- Benzylpenicillin – 300 хил. Е/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

Цефалоспоринови от първа генерация

- 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
- Azithromycin – 12 mg/kg на ден за 5 дни

## Симптоматично и патогенетично лечение:

Антипиретици – Paracetamol – 15-20 mg/kg през 4 часа

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

Перорална - при леко или средно изразена дехидратация:

- Разтвор на СЗО – 3,5 g NaCl + 1,5 g KCl + 2,5 g NaHCO<sub>3</sub> + 20 g глюкоза на прах + 1,0 l вода

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.

Коригиране на метаболитна ацидоза по формулата на Astrup:

$$BE \times 0,3 \times T = ml \text{ 8,4\% NaHCO}_3$$

Противоалергични средства:

- Деслоратадин 5 mg за 24 h
  - Левоецетиризинов дихидрохлорид 20 капки за 24 h
- При нужда се прилага антиедемна терапия.

Витамини – витамин В комплекс, витамин С

## Лечение на усложненията

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

- Цефалоспорици - 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.

### **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-диференциална кръвна картина

СУЕ-скорост на утаяване на еритроцитите

СЗО-Световна Здравна Организация

Zn<sup>2+</sup>-цинк

NaCl-натриев хлорид

KCl-калиев хлорид

NaHCO<sub>3</sub>-натриев бикарбонат

Meq/L-милиеквиваленти/литър

V ml-обем в милилитри

#### **1. Въведение**

Диарийните заболявания са водеща причина за детската заболяемост и смъртност в развиващите се страни. През 2003 г. приблизително 1,87 милиона деца под пет години са починали от диария. Осем от десет от тези смъртни случаи настъпват през първите две години от живота. Средно децата под три години в развиващите се страни прекарват три и повече епизоди на диария всяка година. В много страни диарията също е важна причина за заболяемост сред по-големите деца и възрастни. 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 лаборатории 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 40<sup>0</sup> градуса, а изпражненията са с остра кисела, неприятна миризма. При продължаваща диария и ненавремененно 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 норовирусния 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 диаричен синдром ( ентеровирус 22, пикорнавируси и пр.)

Бактериалните чревни инфекции са по-рядко срещани 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-широко-разпространените 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 токсинфекциозен синдром и с обилни течни жълто-зеленикави изпражнения, примесени със слуз и по-рядко кръв.

Шигелоза се подозира при наличие на колитен, хемоколитен и токсинфекциозен 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 органични поражения - мезентериален лимфаденит, артрити, абсцеси, холецистит, менингит. Обичайна е хепато-спленомегалията. Често по кожата се появява и обрив.

Псевдомембранозният ( Cl.difficile) колит протича с токсинфекциозен 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 *Сl.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 диарийен синдром

\*остро начало

\*висока температура

\*гадне/повръщане

\*болки в корема

\*диарийен синдром с/или без наличие на патологични примеси

При непредприети адекватни мерки за предотвратяване на дехидратацията в амбулаторни условия, същата би могла да настъпи изключително бързо при кърмачета и малки деца. А това е рисково и може да доведе до леталитет.

На таблицата са показани степените на дехидратация:

	А (I степен)	Б (II степен)	В (III степен)
Очи Жажда	Нормално разположени в орбитите Пие нормално, но жадно	Неспокоен, раздразнителен, хлътнали, не търпеливо очи-пие	Летаргичен или в безсъзнание, хлътнали, много малко или не може да пие въобще очи-пие
Кожна гънка	Връща се бързо назад	Връща се бавно назад	Връща се много бавно назад
Изводи	Пациентът няма прояви на дехидратация	Два или повече симптоми от колона Б има средна степен на дехидратация	Два или повече знака от колона С пациента има тежка степен на дехидратация

Степен Б и степен В са случаите, когато детето/възрастният не може да приема през устата рехидратиращ разтвор и се налага хоспитализация с провеждане на интравенозна рехидратация

#### **4. Диагноза**

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 (рН).

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 съмнение 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 подозира 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.

#### **5. Лечение на остро протичащите чревни инфекции с диарийен синдром**

**Лечението на пациенти с остри инфекциозни диарии започва веднага след хоспитализацията.**

5.1. 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 NaHCO<sub>3</sub> и 20 g глюкоза на прах, разтворени в 1литър преварена вода.

Пероралната рехидратация трябва да продължи около 4 часа в дози: 50 ml/kg/тегло – за лека степен дехидратация (Iстепен); 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 10ml/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. NaHCO<sub>3</sub> 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 – 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<sub>3</sub> = 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 ml/ kg 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 сърдено-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 температура над 37 градуса се налага увеличение на течностите с 12%.

След 1986 година в СБАЛИПБ” Проф. Иван Киров“ ЕАД (Инфекциозна болница-гр. София) с успех се използва унифициран разтвор със следното съдържание, а при наличие на декомпенсирана е възможно приложението на унифициран разтвор със следния състав:

Ser. Glucosae 5%

+KCl 15% - 10ml

+Sol. NaHCO<sub>3</sub> 8,4% - 15ml

+Sol.glugosae 5% ad 500ml.

Този разтвор е намерил своето приложение след 1980г, когато школата на Hirschron в САЩ го предлага за парентерална рехидратация при кърмачета с диарийен синдром. Той се базира на клиничните данни за това, 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 - 90mmol/l, K- 40 mmol/l, 8,4% NaHCO<sub>3</sub> - 40mmol/l, Cl-100mmol/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.

5.2. Симптоматични средства - антидиарийни медикаменти, пробиотици, микроелементи (напр. Zn<sup>2+</sup>), спазмолитици, антимицетици и антипиретици

Подходящ препарат за лечение на водниста диария е препаратът Рацекадотрил. За възрастни се прилага 3x100мг( под формата на капсули). За деца на разположение са прахчета от 10 и 30мг. Дозата в детската възраст е 1,5мг/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 Дротаверин, Хиосцинов бутилбромид

Дротаверин е под формата на таблетки от 40мг или под формата на ампули от 40мг. Прилагат се не повече от 120 мг за денонощие. За облекчаване на остри чревни колики при възрастни дозата се движи между 40-80мг интравенозно.

При деца дозата е 1-2мг/кг телесно тегло.

Хиосцинов бутилбромид е под формата на таблетки от 10мг или под формата на ампули-20мг/мл-1мл. Максималната дневна доза за възрастни е 100мг. При деца над 6 години препаратът 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 консултация със специалист по хирургически болести.

За повлияване на повръщането биха могли да се приложат антимицетици като Метоклопрамидов хидрохлорид или Ондансетрон.

Метаклопрамидовия хидрохлорид съществува под формата на таблетки от 10 мг или под формата на ампули-10мг/2 мл. Максималната дневна доза е 30мг.

В детската възраст е желателно препаратът да се избягва или да се прилага в краен случай, но никога на сухо. 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.

Ондасетрона съществува под формата на ампули от 8мг/4мл т.е 2мг/1мл.

Обичайната доза за възрастни е 4 мг интравенозно или интрамускулно. Максималната дневна доза е 8мг. За деца дозата е 0,1мг/кг/тегло като максималната дневна доза е 4мг

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 Метоклопрамид в ранната детска възраст

5.3. Диета 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.

#### 5.4. Етиологична терпия

**Антимкиробните средства не са винаги средства за лечение на остро протичащи чревни инфекции.**

**Антимикробни препарати се прилагат само по строги индикации и е желателно такива да се прилагат след получване на резултата от микробиологичното изследване на фецес, а когато клиничната картина на пациента е тежка и резултата не е готов би могло да се стратира терапия със съответните антибактериални препарати според подозирания етиологичен агент и спрямо клиничната картина на пациента:**

Показания за антибактериална терапия са:

**Шигелози** - За лечение на шигелозите средство на избор при възрастните е препаратът Ciprofloxacin. Съществува под формата на таблетки от 500мг и се прилага 2x1г. или под формата на флакони 2x200мг. При деца с шигелози флуорохинолоните се препоръчват само при тежки форми, когато клиничната картина на заболяването не се подобрява от други средства.

Алтернативни препарати са Амикацин, Цефтириаксон, Ко-тримоксазол, Азитромицин

Амикацин се прилага в доза 1г/24ч. при възрастни и 10-15мг/кг/телесно тегло при деца в един или два приема

Цефтриаксон е в доза 50-100мг/кг/24 часа при деца и в доза от 2-4грама при възрастни в един или два приема

Дозата на Ко-тримоксазола е 36мг/кг/24 часа.

Азитромицин се препоръчва при лечение на мултирезистентни щамове на шигелоза . Дозата на препаратата в детската възраст е 10мг/кг/24 часа или 2х 500мг/24 часа при възрастни.Лечението продължава между 5 и 7 дни

**Клостридийни колити** - за лечението на клостридийни колити се използват препаратите Метронидазол, Ванкомицин

Дозата на Метронидазола е 3х 500мг. В детската възраст е 30мг/кг/24 часа.Дозата на Ванкомицина е 3х500мг, а при деца 40мг/кг/24 часа. Лечението продължава 7-10 дни.

**Генерализирани форми на салмонелози (септични състояния)** -Прилагат се флуорохинолони , цефалоспорини или аминоглюкозиди. Дозите са същите както при лечението на шигелозата. Продължителността на лечението е между 14-21 дни.

**Холера**-за лечението на холерата средство на избор е тетрациклин. Дозата на препаратата е 2 грама/24 часа. Алтернативен препарат е доксициклин. Прилага се 3х100мг. Ако болните повръщат първите дни препаратите биха могли да се дават парентерално. Алтернативни препарати са аминоглюкозидите( Амикацин, Гентамицин) и флуорохинолоните, които се прилагат в обичайните дозировки в петдневен курс.

**Коремн тиф** - при лечението на коремния тиф етиологичното лечение е задължително. Средство на избор е препаратът ципрофлоксацин. Прилага се в доза 200-400мг/24 часа интрамускулно или интравенозно или перорално 2х 500мг за 10 дни.

Алтернативен препарат е цефтриаксон в доза 2г/24 часа или в доза 50-100мг/кг телесно тегло в детската възраст за 14 дни.

**Кампилобактериоза**- за лечение на кампилобактериозата средство на избор са макролидите. Азитромицин се прилага в доза 500мг/24 часа, а при деца в доза 10мг/кг/24 часа. Кларитромицин е в доза 2х500мг, при деца-15-20мг/кг/24 часа.Алтернативни препарати са тетрациклините и флуорохинолоните в съответните дозировки. Продължителността на лечението е между 5 и 7 дни.

**Генерализирани форми на йерсиниоза**-Прилагат се препаратите цефтриаксон, амикацин, ципрофлоксацин във възможно най-високите дози при септични състояния. Продължителността на лечението е между 10 и 14 дни.

**Колиентерити** - антибиотични средства се препоръчват при тежки и септични форми. Прилагат се препарати от групата на цефалоспорините и аминоглюкозидите. Дозите са обичайни. Продължителността на лечението е 7-10 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.

Антибактериалната терапия не е показана при:

- \*хранителни токсинфекции
- \*реконвалесцентно заразноносителство
- \*дисбактериоза

\*Обсъжда се въздържане на антибактериално лечение на ентеритите, причинени от ЕНЕС – E.coli O157:H7, поради наблюдения от засилване на опасността от развитие на хемолитико-уремичен синдром.

## 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 - глюкокортикостероиди

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 аноктерично 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 1). 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 B19, арбовируси.

Табл. 1. 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. Фулминантният хепатит са наблюдава в 1-2 % основно при HBV и HDV инфекциите. Леталитетът е висок – 50-80%.

**1. 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 С, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, Е. Витамин В<sub>1</sub> 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 – Essentale forte N, Essentiale Max.

- **антиоксиданти.** Тук можем да ги разделим на следните 3 групи: растителни препарати – производни на силимарина (Carsil, Legalon), препарати, оптимизиращи метаболизма на чернодробната клетка – Ademetionin (Transmetil), витамини – витамин Е.

**Силимаринът** 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 x 90 – 330 (440 мг) /дневно.** При деца под 12 години приложението да се прецени внимателно! Доза 2-3 x 22,5 – 50 mg.

**Есенциални фосфолипиди.** Есенциалните фосфолипиди се предлагат под формата на капсули и са от соев произход, капсули от 300 mg. Те съответстват по химическа структура и действие на фосфолипидите, произведени 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 1800 mg/ ден в три приема.

**Ademetionin.** Адеметионинът 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 понижаване 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.

Адеметионин 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 Адеметионин 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 препаратите е, че за да окаже своя ефект трябва да се приема минимум 6 – 8 седмици.

## **2. 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 трансминазите флукутират, 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 случаите с т. нар. реактивен холецистит.
- Приложение на Ademetionin (вж. По-горе)
- Приложение на очистителни средства (лактолоза)

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. Свива 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 при OBX B
- 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 манитола
- 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

### **3. Лечение на острите вирусни хепатити с противовирусни средства**

#### **3.1. 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 разгърнатата хепатитна инфекция репликацията вече е изцяло под контрол на имунната система, която оттук нататък играе ключова роля в по-нататъшния 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 инфекция.

**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 x 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 ѝ).

#### **3.2. 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 безинтерфероновите 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 очистиране, 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 ( $\leq 15$  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 2 са показани директно действащи антивирусни средства (DAAs), които се прилагат в Европа през 2018 год. за лечение на HCV инфекция.

Табл. 2. 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./ NS3- 4A 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./ NS3- 4A 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. 3:

**Таблица 3. Схеми на лечение при пациенти с HCV инфекция с комбинирани DAAs.**

HCV генотип	GLE/PI B	SOF/VEL	SOF/VEL/VO X	SOF/LD V	GZR/EB R	OBV/PTV/r + DSU
Генотип 1a	8 седм.	12 седм.	He*	8 седм.	12 седм. (HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml)	He
Генотип 1b	8 седм.	12 седм.	He*	8 седм.	8 седм. (F0-F2)  12 седм. (F3)	8 седм. (F0-F2)  12 седм. (F3)
Генотип 2	8 седм.	12 седм.	He*	He	He	He
Генотип 3	8 седм.	12 седм.	He*	He	He	He

<b>Генотип 4</b>	8 седм.	12 седм.	He*	12 седм.	12 седм. (HCV RNA $\leq$ 800 000 IU/ml)	He
<b>Генотип 5</b>	8 седм.	12 седм.	He*	12 седм.	He	He
<b>Генотип 6</b>	12 седм.	12 седм.	He*	12 седм.	He	He
				He		

\*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  $\leq$  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  $\leq$  F2.

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

### **3.3. 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 имunosупресивно 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 имunosупресивно 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<sup>2</sup> трябва да бъдат лекувани с комбинацията с фиксирана доза Glecaprevir/ Pibrentasvir за 12 седмици. Следене и адаптиране на имunosупресията 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.

### **3.4. 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.

И така, ако все пак се вземе решение за прилагането на ГКС, това става в дозировка 1-2 mg/kg за 12-15 дни при бързо намаляване на дозировката 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“.

## V. ИНФЕКЦИИ НА ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА

### Използвани съкращения:

ЦНС – централна нервна система

МЕ – 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

### 1. Увод

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 менингити - от бактериален причинител.

## **2. Етиология**

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

### **2.1. 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. Отговорни са основно вируси от род Coxsacki-B (отговорен за над 60% от менингитите при децата под 3-месечна възраст) и ЕСНО (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 случаите. По правило ентеровирусните менингити преминават в рамките на няколко дни без остатъчни неврологични последици. Имуניתетът след преболедуване е типове-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 темпоропариялния 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, инекция 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. 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 **токсоплазма** 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.

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 ( $CD 4 < 100/\mu l$ ).

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.

### **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 менингорадикаулерния 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 рефлексии 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 принципи: Започва се възможно най-бързо с широкоспектърна антибактериална терапия, покриваща трите най-честите бактериални причинители: *N. meningitidis*, *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 цефалоспорици 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-точният 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 цефалоспорици 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 цефалоспорици 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
- цефалоспорици 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 3x500mg за възрастни и по 40mg/kg 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 цефалоспорицици 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 менингококови; 2 седмици при пневмококови; 3 седмици при листериен, стафилококови и други менингити, причинени от Грам 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 коагулопатия, белодробна недостатъчност (ARDS-syndrome).

#### **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 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 Valaciclovir 1000 mg - 3 x 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 x дневно в продължение на 90 дни, се приема за профилактика на CMV инфекция и заболяване след трансплантация на солидни органи при възрастни и юноши.

#### **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 – Humm.dlbumin 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%.

**4.3. 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 равновесие.

## VI. HIV-ИНФЕКЦИЯ

### Използвани съкращения:

АРВ ЛП – антиретровирусен лекарствен продукт

АРТ – антиретровирусна терапия

ВТ – вирусен товар

КХП – кратка характеристика на продукта

НРПЛ по HIV – Национална референтна потвърдителна лаборатория по HIV

ОИ - опортюнистична(и) инфекция(и)

СПИ – сексуално-предавана инфекция

ТЛМ - терапевтично лекарствено мониториране

ЗТС -lamivudine

ABC-abacavir

ATV - atazanavir

ATV/r - atazanavir/ritonavir

ВМІ – bodymassindex –индекс на телесна маса

ВІС - bictegavir

CS- cycloserine

СМ – capreomycin

DAAs - директно действащи антивирусни лекарствените продукти

DRV - darunavir

DOT – directlyobservedtherapy – директно наблюдавана терапия

DOR - doravirine

DR-ТВрезистентна на лечение туберкулоза

DRV/r - darunavir/ritonavir

Е – ethambutol

EFV - efavirenz

ЕТО – ethionamide

FI – инхибитор на сливането

FPV - fosamprenavir

FPV/r - fosamprenavir/ritonavir FTC – emtricitabine

Н - изонид

НАV –хепатитАвирус

НВV –хепатитВвирус

HCV - хепатит С вирус  
HIV – вирус на човешкия имунен дефицит  
HPV– човешки папилома вирус  
IDU – лице, употребяващо интравенозно наркотици  
IGRA - IFN-Gamma Release Assay, тест за продукция на интерферон-гама  
IFN - интерферон  
INSTI - интегразен инхибитор  
LGVL - lymphogranuloma venereum  
LPV - lopinavir  
LPV/r - lopinavir/ritonavir  
LZD – linezolid  
MTB – M.tuberculosis  
NVP - nevirapine  
NNRTI - нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза  
NRTI - нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза  
PAS – paraaminosalicylic acid, ПАСК  
PI - протеазен инхибитор  
PTO – prothionamide  
R – rifampicin  
RAL - raltegravir  
SQV/r - saquinavir/ritonavir  
TAF- tenofovir alafenamid  
TB – туберкулоза  
TDF–tenofovir disoproxil fumarate  
Z - pyrazinamide  
ZDV - zidovudine

## **1. Увод**

Настоящото фармако-терапевтично ръководство отразява значителните промени, настъпили в европейските и световни стандарти за лечение и мониторинг на пациентите с HIV-инфекция след 2016 г., включително: време за започване на терапията, препоръчителни антиретровирусни лекарствени препарати (АРВ ЛП) и режими, мониториране на ефектите от терапията, оценка на риска от съпътстващи заболявания и инфекции. Включен е и раздел, посветен на коинфекциите с хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) вируси, поради съществената им честота сред българските HIV-положителни пациенти. Антиретровирусната терапия следва да се провежда от специалисти със значителен опит в тази област или - при стриктно консултиране с такъв специалист. Същевременно, нарастващото значение на ко-инфекциите и съпътстващите заболявания при пациентите с HIV-инфекция изискват мултидисциплинарен подход и координираните усилия на различни медицински специалисти. Настоящото указание е адресирано до всички тях.

Цел на ръководството е да представи осъвременени алгоритми за клинично

поведение, адаптирани за медицинската практика в България. Ръководството подлежи на регулярно осъвременяване, основано на нови познания, въвеждане на нови методи и средства на лечение с високо ниво на доказателственост.

## **2. Цели на антиретровирусната терапия**

- 2.1. Клинични цели** — увеличаване на продължителността и подобряване качеството на живот на лицата с HIV-инфекция;
- 2.2. Вирусологични цели** — постигане на пълно потискане на вирусния товар (под 50 копия HIV РНК/ml) за възможно най-дълъг период от време, така че:
  - 2.2.1.** да се ограничи развитието на HIV-инфекцията;
  - 2.2.2.** да се ограничи/намали появата на резистентни щамове. Важно е да се отбележи, че много често CD4 отговорът може да е добър и да не се наблюдават опортюнистични инфекции и при непълно потискане на вирусната репликация (вирусен товар < 5 000 копия HIV РНК/ml) Независимо от това, лекарствените режими, с които не се постига пълно потискане на вирусния товар, имат по-краткотраен терапевтичен ефект и водят до появата на резистентност.
- 2.3. Имунологични цели** — постигане на количествено (абсолютен брой CD4 Т клетки в референтни граници) и качествено (осигуряване на протективен специфичен имуен отговор) имуно възстановяване.
- 2.4. Терапевтични цели** — разумен подбор на АРВ ЛП по начин, който спомага за постигане на вирусологичните цели, но в същото време:
  - 2.4.1.** запазва възможността за бъдещи промени в терапията
  - 2.4.2.** свързан е със сравнително малко странични и токсични ефекти;
  - 2.4.3.** съобразен е с възможностите на пациента за придържане към терапевтичния режим.
- 2.5. Епидемиологични цели** — намаляване разпространението на HIV-инфекцията

## **3. Наблюдение на пациентите с HIV-инфекция – честота и вид на изследванията**

### **3.1. Подробна анамнеза**

- 3.1.1. Фамилна обремененост (напр. преждевременно проявило се сърдечно-съдово заболяване, диабет, хипертония, хронично бъбречно заболяване);
- 3.1.2. Минали и настоящи съпътстващи заболявания и съпътстваща терапия;
- 3.1.3. История на имунизациите: оценка на необходимостта от имунизации срещу HAV и HBV (според резултатите от серологичното изследване), морбили, рубеола и прилагането на пневмококова ваксина;
- 3.1.4. Оценка на вредните навици (употреба на алкохол и наркотици, тютюнопушене), диетата, физическата активност;
- 3.1.5. Оценка на социалния статус (трудова заетост и здравна осигуреност) и психологическото състояние на пациента и, при необходимост, насочване към специализирана помощ и подкрепяща психотерапия;

3.1.6. Оценка на семейното положение, сексуалното и репродуктивно здраве (в т.ч. HIV-стаус на партньора и разкриване, риск от предаване на инфекцията и мерки за предотвратяването ѝ, намерения за зачеване при жените в детеродна възраст). Важно е да се осигури изследване на партньора и децата в риск;

3.1.7. Подробната анамнеза се сменя при първото посещение и се актуализира непосредствено преди започване на АРТ, както и при всяка смяна на лечебното заведение (вж. Таблица 1). Анамнеза относно съпътстващите заболявания и терапии, вредните навици, психосоциалния статус и намеренията за зачеване, (при жени в детеродна възраст) се сменя при всяко посещение на пациента, най-малко - веднъж годишно. Непосредствено преди започване на АРТ се извършва и оценка на готовността на пациента за започване на антиретровирусно лечение и необходимостта от подкрепа (виж т.3.8).

**3.2. Физикален преглед, в т.ч. измерване на ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса (BMI), артериално налягане, обиколка на талията, се извършва при първото посещение, непосредствено преди започване на АРТ и след това – в зависимост от показанията, но най-малко веднъж годишно.**

**3.3. Снемане на неврологичен статус, тестове за неврокогнитивни нарушения; въпросник за установяване на депресивно състояние се извършват при първото посещение, непосредствено преди започване на АРТ и след това – в зависимост от показанията, но най-малко веднъж годишно.**

**3.4. Общи клинично-лабораторни и образни изследвания:**

3.4.1. Пълна кръвна картина – най-малко веднъж годишно

3.4.2. АСАТ, АЛАТ, ГГТ, билирубин, – най-малко веднъж годишно или по-често - преди стартиране и по време на лечение с хепатотоксични лекарствени продукти

3.4.3. Урея, креатинин, алкална фосфатаза, е GFR – най-малко веднъж годишно или по-често - преди стартиране и по време на лечение с нефротоксични лекарствени продукти

3.4.4. CRP (или СУЕ), общ белтък, албумин, калций, фосфати, кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и/или HDL- холестерол, триглицериди), ниво на витамин Д – веднъж годишно

3.4.5. Изследване на урина за белтък, захар, седимент; при показания - урокултура ;

3.4.6. рентгенография на бели дробове;

3.4.7. ЕКГ, ехография на коремни органи ; стадиране за чернодробна фиброза

**3.5. Специализирани изследвания, свързани с HIV-инфекцията:**

3.5.1. Изследване на плазмено ниво на HIV РНК - HIV вирусен товар (HIV ВТ) Извършва се при първото посещение, непосредствено преди започване на АРТ и след това - на всеки 3 – 6 месеца. В периода преди започване на АРТ, както и

през първите 6 месеца след стартиране/смяна на режима на АРТ се допуска по-често определяне на HIV ВТ – ежемесечно или на два месеца, по-преценка на лекуващия лекар. При интерпретация на резултатите от вирусния товар да се имат предвид скорошни ваксинации, съпътстващи инфекции и простудни заболявания. При траен вирусологичен успех от терапията (HIV ВТ < 50 копия/ml за повече от 6 месеца), определяне на HIV ВТ следва да се провежда веднъж на 6 месеца. Редът за извършване на изследванията на HIV ВТ при бременни жени и новородени са описани в Методическо указание за профилактика на предаването на HIV инфекция от майка на дете от 2016 г.

3.5.2. Абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки и съотношението CD4/CD8 (имунологичен мониторинг) се определят по време на поставяне на диагнозата (с втората кръвна проба, изпратена до НРПЛ по HIV, НЦЗПБ), при регистриране в лечебното заведение (ако е изминал повече от един месец от първото определяне) и непосредствено преди започване на АРТ.

3.5.2.1. Честотата на имунологичния мониторинг е веднъж на 3 – 6 месеца. В периода преди започване на АРТ, както и през първите 6 месеца след стартиране / смяна на режима се допуска по-често провеждане на имунологичен мониторинг – ежемесечно или на два месеца, по-преценка на лекуващия лекар. При пациенти в стабилно състояние (добро придържане към АРТ, трайно нисък HIV ВТ <50 копия/ml и CD4 > 350 клетки/μl имунологичният мониторинг следва да се провежда веднъж на 6 месеца и не по-рядко от един път годишно.

3.5.3. Определяне на HLAB\*5701 (при възможност за извършване на такъв тест) се извършва при първото посещение или - преди започване на терапия с абакавир, ако не е извършено преди това.

3.5.4. Генотипен тест за резистентност се извършва по възможност при първото посещение или най-късно – непосредствено преди започване на АРТ. Повторното му извършване се налага при вирусологичен неуспех.

### **3.6. Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции:**

3.6.1. Задължителни серологични изследвания за: HAV, HBV (вкл. и анти-HBc, анти-HBs), HCV;

3.6.1.1. Повторно серологично изследване за хепатит С, при отрицателен резултат от предходните изследвания и персистиращ риск от нова инфекция, се извършва веднъж годишно; при положителен серологичен резултат за HCV или съмнение за остра инфекция се извършва изследване за HCV RNA.

3.6.1.2. Ако лицето не е било ваксинирано срещу хепатит В, серологичното изследване за HBV се повтаря преди започване на АРТ. При отрицателен резултат от предходните изследвания серологично изследване за HBV се извършва веднъж годишно. Препоръчва се ваксиниране на лицата без специфичен имунитет.

3.6.2. Изследване за токсоплазма, цитомегаловирус, VZV, морбили, рубеола, други - по преценка;

3.6.3. Скрининг за сексуално предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидиоза);

3.6.3.1. Серологичното изследване за сифилис се повтаря веднъж годишно; по-често изследване е уместно при установен риск и при наличие на показания;

3.6.3.2. Скринингът за сексуално предавани инфекции (сифилис, хламидия, гонорея) се извършва веднъж годишно и при бременност; по-често изследване е уместно при установен риск и при наличие на показания;

3.6.4. Други микробиологични изследвания: гърлен секрет, носен секрет, стерилна урина, фекална проба, хрчка за бактериална флора и микотични агенти. При показания - индуцирана хрчка, хрчка за установяване на туберкулоза.

3.6.4.1. Скринингът за туберкулоза (рентгенография на бял дроб, имунологичен тест Манту или IGRA, изследване на хрчка) се извършва веднъж годишно или по-често - при установен риск и при наличие на показания. При възможност - изследване на хрчка с бърз молекулярно-диагностичен тест за туберкулоза (GeneXpert)

3.6.4.2. Имунологичният скрининг за туберкулоза може да се извърши чрез туберкулинов кожен тест (ТКТ) на Манту с пречистен протеинов дериват (ППД) или чрез *in vitro* тест за специфична продукция на интерферон-гама (IFN-gamma Release Assays, IGRAs), в отговор на активация със синтетични пептиди от *M. Tuberculosis*, отчитан в ELISA или ELISPOT. *In vitro* тестовете са алтернатива на туберкулиновата проба при определени рискови популации и при CD4 < 400 клетки/мл. Те се отличават с по-висока специфичност от теста на Манту, особено при BCG-ваксинирани индивиди. *In vitro* тестът не трябва да се извършва непосредствено след теста на Манту, тъй като това крие риск от получаване на фалшиво положителен резултат.

3.6.5. За жените пациенти е необходимо да се осигурят консултация с гинеколог, цитонамазка (по Папаниколау) и вагинален секрет за микробиологично изследване;

3.6.6. Допълнителни прегледи, изследвания и консултации с други специалисти се планират в зависимост от състоянието на пациента и придружаващите заболявания.

### **3.7. Оценка на риска от развитие на не-HIV свързани съпътстващи заболявания:**

3.7.1. Въз основа на резултатите от лабораторните и инструментални изследвания, при първото посещение на пациента се прави оценка на риска от сърдечно-съдови (Framingham score<sup>1</sup>), метаболитни, бъбречни (eGFR) и чернодробни заболявания<sup>2</sup>, остеопороза и фрактури<sup>3</sup>

3.7.2. Оценката на риска от сърдечно-съдови заболявания се извършва преди започване на АРТ, след което се извършва на всеки 2 години при мъжете над 40 годишна възраст и жените над 50 годишна възраст.

3.7.3. Оценка на риска от чернодробно увреждане и стадирание на чернодробната фиброза при HCV/HBV коинфекция се извършва веднъж годишно. При пациенти с чернодробна цироза (независимо от етиологията) се препоръчват изследване на алфа-фетопротеин и ехография веднъж на 6 месеца.

---

<sup>1</sup>Формула за изчисляване на риска при HIV+ лица е налична на <http://www.hivpv.org>

<sup>2</sup>Рисковите фактори за хронично чернодробно заболяване са: злоупотреба с алкохол, вирусни хепатити, затлъстяване, диабет, хиперлипидемия, хепатотоксични лекарствени продукти

<sup>3</sup>Класическите рискови фактори са: напреднала възраст, женски пол, нисък BMI тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, дефицит на витамин D, продължителна употреба на кортикостероиди (над 3 мес.)

- 3.7.4. Оценка на риска от остеопороза и фрактури се извършва веднъж на 2 г. (за изчисляване на риска при пациенти на възраст над 44 г. вж. [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).
- 3.7.5. Оценка на риска от бъбречно увреждане с определяне на eGFR – на 3-12 мес. или по-често при eGFR<90 ml/min, наличие на рискови фактори и лечение с нефротоксични лекарствени продукти
- 3.7.6. Оценка на необходимостта от социална и психологическа подкрепа – веднъж годишно.
- 3.7.7. Оценка на начина на живот: вредни навици, диета и физическа активност – веднъж годишно. При наличие на вредни навици – по-често консултиране с оглед преодоляването им.
- 3.7.8. Оценка на сексуалното и репродуктивно здраве - веднъж на 6 – 12 месеца. Пациентите трябва да се консултират редовно относно риска от предаване на инфекцията, мерките за безопасен секс и предпазване от забременяване, както и намеренията за зачеване при жените в детородна възраст. На серодискордантните двойки се препоръчва стартиране на АРТ.
- 3.7.9. Пациентите следва да бъдат консултирани редовно относно придържането към лекарствения режим и възможните странични ефекти на лекарствените продукти.

**Табл. 1. Оценка на пациентите с HIV-инфекция при първото и следващите посещения**

	Показател	При регистра ция	Непо средствено преди началото на АРТ	Честота на проследяване <sup>4</sup>
Анамнеза <sup>5</sup>				
Медицинска	Фамилна обремененост <sup>6</sup>	+		
	Съпътстващо лечение	+	+	Всяка визита
	Настоящи и минали заболявания	+	+	Всяка визита
	История на имунизациите	+		Веднъж годишно
Психосоциална				
	Вредни навици	+	+	Всяка визита
	Трудова заетост	+	+	Всяка визита
	Доходи и социални осигуровки	+	+	Всяка визита
	Психологически проблеми	+	+	Всяка визита
	Партньор и деца	+		6 – 12 мес.
Семеен статус, сексуално и репродуктивно здраве				
	Статус на партньора Разкриване	+		6 – 12 мес.
	Мерки за безопасен секс	+		6 – 12 мес.
	Намерения за забременяване	+	+	6 – 12 мес.
	Хипогонадизъм, менопауза	+		Според показанията
Специализирани изследвания, свързани с HIV-инфекцията				
	Потвърдителен тест (HIV специфични антитела)	+		
Вирусологични	Плазмено ниво на HIV РНК (HIV вирусен товар, ВТ)	+	+	3 – 6 мес. <sup>7</sup>
	Генотипен тест за резистентност	+	+/-	При вирусологичен неуспех
Имунологични	Общи Т АС, % CD4 АС, % CD8 АС, %    съотношение CD4/CD8	+	+	3 – 6 мес. <sup>8</sup>
	Определяне на HLAB*5701	+	+/-	
Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции:				
Вирусни хепатити	HAV	+ <sup>9</sup>		При наличие на риск
	HCV	+ <sup>10</sup>		12 мес.
	HBV	+		12 мес.

<sup>4</sup> Включително за пациентите, отказали да започнат АРТ

<sup>5</sup> Снема се при всяка смяна на лечебно заведение

<sup>6</sup> Ранна проява на ССЗ (мъже < 55 г., жени < 65 г.)

<sup>7</sup> По-често в началото и при смяна на АРТ

<sup>8</sup> При CD4 > 350 и успех от АРТ се допуска имунологичен мониторинг веднъж на 12 мес.

<sup>9</sup> При отрицателен резултат се препоръчва имунизация

<sup>10</sup> При положителен резултат се изследва HCV RNA

СПИ	Сифилис	+		12 мес.
	Скрининг за СПИ <sup>11</sup>	+		12 мес.
ТВ	Ro на бял дроб	+		По показания (при експозиция)
	ТКТ на Манту <sup>12</sup>	+/-		
	IGRA	+/-		
Други	Токсоплазма	+		
	Морбили /рубеола <sup>13</sup>	+		
	VZV	+/-		
	CMV	+/-		
	Криптококус	+/- <sup>14</sup>		
	Лайшмания <sup>15</sup>	+/-		
	S. pneumoniae	+		
	HPV <sup>16</sup>	+		
Общи клиничко-лабораторни и образни изследвания:				
Хематологични	ПКК	+	+	3 – 12 мес.
физикални	ВМІ	+	+	На 12 мес.
ССС	ЕКГ	+	+/- <sup>17</sup>	На 12 мес
	Кръвно налягане	+		По показания
	Framingham score	+	+	На 2 год.
Липиден профил	ТС, HDL-с, LDL-с, TG	+		На 12 мес
В.х. обмяна	Серумна глюкоза	+		На 12 мес.
Други	Витамин Д	+		По показания
Чернодробни	ALT/AST, Vrb, AP, GGT	+		3 -12 мес
	Ехография на ч.дроб <sup>18</sup>			6 мес
	Стадиране на фиброзата			12 мес
Бъбречни	eGFR, урея, креатинин	+		3 - 12 мес.
Костна обмяна	Ca++, PO4-, оценка на риска	+		12 мес.
Неврокогнитивни	въпросник	+		По показания
СА	Мамография	+		1 – 3 г.
	Цитонамазка	+		1 – 3 г.
	Аноскопия	+		1 – 3 г.
	Алфа-фегопротеин	+		6 мес.

<sup>11</sup> По-често при риск и бременност

<sup>12</sup> CD4>400

<sup>13</sup> При отр. резултат се препоръчва имунизация

<sup>14</sup> При CD4 AC < 100

<sup>15</sup> При анамнестични данни за наличие на риск

<sup>16</sup> При отрицателен резултат се препоръчва имунизация на MSM

<sup>17</sup> Препоръчва се при използване на APB ЛП, потенциално засягащи проводимостта

<sup>18</sup> За пациенти с HCV и/или HBV коинфекция

### **3.8. Оценка на готовността на HIV-позитивните пациенти за започване и продължаване на АРТ**

Успешното антиретровирусно лечение изисква от пациента да има готовност да започне и да се придържа към лекарствената комбинация с течение на времето. Необходимо е пациентът първо да преодолее психическия и емоционален шок от узнаване на диагнозата. Според социалния, здравен, финансов и образователен статус на пациента се предприемат адаптирани обяснения за същността на заболяването, съвременните постижения в диагностиката и лечението му, както и ролята на самия пациент за достигане и поддържане на добро качество на живот. Пациентът трябва да осъзнае, че сам взема решение дали и с кого да сподели проблема си. Трябва да му се обяснят и правата за безплатно изследване и лечение, както и задълженията да се придържа към назначения терапевтичен режим и да осъществява редовни прегледи и изследвания. Пациентът трябва да разбере възможността за незабавно започване на лечение, както и ползите от него. Пациентът трябва да бъде убеден, че ползата от навременно започнато лечение е много по-голяма от вредите, свързани със страничните ефекти на непрекъснатата антиретровирусна терапия. На пациента трябва да се обясни, че е желателно да се раздели с вредни навици или употреба на забранени вещества, ако иска терапията да има добър ефект. Може да бъде насочен към пациентска организация за допълнителна подкрепа и съдействие. Трябва да бъде убеден, че обслужващите го медицински лица в съответния център за проследяване и лечение ще запазят неговата конфиденциалност, за да посещава центъра спокойно и редовно. Трябва да е сигурен, че от наблюдаващия го лекар ще получи морална подкрепа, а също и близките му, ако прецени, че трябва да сподели информацията с тях. Дискордантните двойки трябва да бъдат информирани, че е възможно да имат здраво потомство и какво зависи от тях, за да го постигнат. На пациента трябва да се обясни, че снижаването на вирусния товар под границата на детекция със съвременните методи елиминира риска от предаването на HIV по сексуален път, но не го предпазва от други сексуално преносими инфекции в случаите, в които се практикува секс без презерватив.

По-надолу са дадени насоки за оценка на готовността и подпомагане на пациента за започване и/или продължаване на антиретровирусното лечение

<b>Цел: Да се помогне на пациентите да започнат и/ или да продължат антиретровирусното лечение</b>	
<p>Пътят от осъзнаването на проблема до започването на антиретровирусно лечение може да бъде разделен на пет етапа. Изхождайки от етапа, на който се намира пациентът, здравните работници използват съответни методики за подпомагане на започването или продължаването на лечението.</p>	<p>Определете етапа на готовност на пациента за започване на терапия с помощта на техниката WEMS<sup>(1)</sup> и започнете обсъждането с отворен въпрос/покана:  <i>„Бих искал да поговорим за лечението на HIV.”</i>  <i>&lt;Изчакайте&gt;. „Какво мислиш за това?”</i>  В зависимост от отговора на пациента определете неговата/нейната степен на готовност и предприемете съответната интервенция.<sup>(2)</sup></p>
<b>Степени на готовност за започване на антиретровирусното лечение</b>	
<p><b>Преди обмислянето:</b>  <i>„Нямам нужда от това. Чувствам се добре.”</i>  <i>„Не искам да мисля за това.”</i></p>	<p><b>Подкрепящи действия:</b> Покажете, че уважавате мнението на пациента. Опитайте се да разберете какви са общите разбирания на пациента относно здравето и лечението. Ако пациентът реагира категорично негативно, то вероятно има конкретни съображения във връзка с терапията. Опитайте се да разберете какви са те. Изградете доверие. Предоставяйте разбираема информация, съобразена с индивидуалните особености на пациента. Насрочете следваща среща.</p>
<p><b>Обмисляне:</b>  <i>„Премислям нещата и се чувствам раздвоен относно това какво да направя.”</i></p>	<p><b>Подкрепящи действия:</b> Позволете на пациента да не проявява категоричност. Подкрепете пациента при претеглянето на аргументите „за“ и „против“. Преценете потребностите на пациента от информация и окажете подкрепа за нейното намиране. Насрочете следваща среща.</p>
<p><b>Подготовка:</b>  <i>„Искам да започна. Смятам, че лекарствата ще ми позволят да водя нормален живот.”</i></p>	<p><b>Подкрепящи действия:</b>  Затвърдете решението на пациента. Вземете съвместно решение относно най- подходящия режим. Обяснете какво представляват придържането към терапията, резистентността и страничните ефекти. Обсъдете заедно как лечението ще се вмести във всекидневието на пациента. Преценете самооценката на пациента. Попитайте: <i>„Доколко си сигурен, че ще можеш да спазваш лечението, така както го обсъдихме (конкретизирайте), след неговото започване?”</i>  <b>Направете необходимото за формиране на съответни умения:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• обучение за прием на лекарствата;</li> <li>• директно наблюдавана терапия с образователна подкрепа;</li> <li>• използване на помощни средства: кутии за лекарства, аларма на мобилния телефон, приложения за смартфон;</li> <li>• включване на допълнителни подпомагачи методи или лица, когато е уместно.</li> </ul> </p>

<p><b>Действие:</b> „Ще започна сега”.</p>	<p>„Последна проверка”: При установен план на лечението, способен ли е пациентът да започне АРТ и налице ли са необходимите лекарствени продукти?</p>
<p>Продължаване на лечението: „Ще продължа” или „Имам трудности да продължа в дългосрочен план” Внимание: Пациентът може да се върне отново към някой от предишните етапи, включително на етап „Преди обмислянето”.</p>	<p><b>Оценявайте</b> придържането към терапията на всеки 3-6 месеца. <sup>(3)</sup> <b>Поощрявайте</b> пациентите, които се придържат добре към терапията. <b>Оценявайте</b> собствената преценка на пациента за способността си да се придържа към лечението или да го продължи. <b>Питайте:</b> „Доколко си уверен, че ще се придържаш към лечението през следващите 3-6 месеца?” Използвайте ВАС от 0 до 10<sup>(4)</sup> По отношение на пациенти, които не са спазвали стриктно лечението, използвайте отразяващи техники <sup>(5)</sup>, задавайте отворени въпроси, за да установите проблемните убеждения. <b>Оценявайте</b> етапа на готовност и в зависимост от това предоставяйте подкрепящи действия. <b>Оценявайте</b> пречките и благоприятстващите фактори. Насрочете следваща среща и повторете подкрепящите действия</p>

<p><b>Известни са няколко причини, които могат да повлияят решението за започването на АРТ и придържането към нея</b> <b>Открийте и разговаряйте за проблемите и благоприятстващите фактори</b></p>	
<p>Правете редовно оценка на: Депресията <sup>(6)</sup>; Когнитивните проблеми <sup>(7)</sup>; Злоупотребата с алкохол или леки наркотици .</p>	<p>Не забравяйте да поговорите с пациента относно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Социалната подкрепа и разкриването на статуса;</li> <li>• Здравно-осигурителния му статус и непрекъснатостта на снабдяването с лекарствени продукти;</li> <li>• Фактори, свързани с лечението.</li> </ul>
<p>Установете, обсъдете и, когато е възможно, сведете до минимум проблемите чрез мултидисциплинарен екипен подход.</p>	

<sup>(1)</sup> *WEMS: Изчакване (Waiting) > 3 сек., Повторение (Echoing), Отразяване (Mirroring), Обобщаване (Summarizing) – съкращението съответства на комуникационните техники, които лекарят използва.*

<sup>(2)</sup> *Когато дойде в клиниката, пациентът може да се намира на различен етап на готовност: преди обмислянето, обмисляне и подготовка. Първата стъпка е да се определи този етап и след това специалистът да се намеси или да окаже подходящата подкрепа. В случаи на напреднала инфекция (<350 CD4 клетки/μL) започването на антиретровирусно лечение не бива да се отлага. Пациентът трябва да се проследява внимателно и да му се оказва*

оптимална подкрепа. Насрочете следващото посещение скоро след първото, т.е. до 1-2 седмици.

- (3) Предложения за въпроси за придържането към лечението: „Колко често ти се е случвало да пропуснеш доза от антиретровирусните лекарствени продукти през последните четири седмици: всеки ден, повече от веднъж седмично, веднъж седмично, веднъж на две седмици, веднъж месечно, никога?“ / „Някога пропускат ли си повече от две последователни дози?“.
- (4) ВАС = Визуална аналогова скала от 0 до 10; например 0 = „Няма да успея“, 10 = „Сигурен съм, че ще успея“;
- (5) Отразяване: Върнете се към онова, което пациентът е казал или е демонстрирал невербално (напр. гняв или разочарование) БЕЗ да въвеждате нови теми чрез задаване на въпроси или предоставяне на информация.
- (6) Попитайте: „През последния месец изпитвал ли си често пъти потиснатост, депресия или безнадеждност?“ / „През последния месец забелязал ли си намален интерес или намалено удоволствие от извършването на различни дейности?“ / „Би ли желал да получиш помощ относно това?“ / Възможни отговори : „Изобщо не съм се чувствал така = 0“, „Да, за няколко дни“=1, „Повече от половината от времето“ =2, „Почти непрекъснато“ = 3, при оценка над 3, се задават допълнителни въпроси, вж. AIDSJ, 2001, 58 (2), 181 – 7.
- (7) Попитайте: „Смяташ ли, че ти е трудно да се концентрираш при извършване на всекидневните ти дейности?“ „Чувстваш ли, че мислиш по-бавно?“ „Чувстваш ли, че имаш проблеми с паметта?“ „Показвали ли са твоите роднини или приятели, че според тях имаш проблеми с паметта или че ти е трудно да се концентрираш?“
- (8) За да определите доколко лицето злоупотребява с алкохол, попитайте: „Колко често сте изпивал б или повече алкохолни питиета (за жени), или 8 или повече питиета (за мъже) за един ден през последната година?“ Ако отговорът е всяка седмица или всеки ден, напр. проверката е положителна, спрете дотук. Ако отговорът е в по-редки случаи от изброените, задайте още три въпроса. Когато правите проверка за злоупотреба с наркотици, пропуснете въпроса за количеството и заместете „изпивал“ с „приемал лек наркотик“.

#### **4. Хронична HIV-инфекция. Алгоритъм на лечение**

**4.1. Определение.** HIV-инфекция, диагностицирана 6 или повече месеца след заразяването или с неизвестен момент на заразяване.

**4.2. Препоръки за започване на антриретровирусна терапия при „наивни“ HIV-позитивни лица**

4.2.1. Включените препоръки и алгоритми са приети с консенсус и отразяват значими доказателства от публикувани в специализираната медицинска литература системни обзори, клинични проучвания и практически опит, като съответстват на актуалните в Европа и света методични ръководства.

4.2.2. В настоящото ръководство са използвани следните определения за ниво на доказателственост и степени на препоръчителност:

#### **Нива на доказателственост**

- I Доказателства, получени от контролирани рандомизирани проучвания
- II Доказателства, получени от нерандомизирани контролирани или наблюдателни кохортни проучвания.
- III Експертно мнение

#### Степени на препоръчителност

- A Висока
- B Умерена
- C По избор

АРТ се препоръчва във всички случаи, независимо от броя на CD4-клетките (AI).

- 4.2.3. Състояния, налагащи спешно започване на антиретровирусна терапия, са:
- 4.2.3.1. Нисък брой на CD4 клетки (<200 клетки/ $\mu$ l). Колкото по-нисък е този брой, толкова по-спешно се налага започване на АРТ;
  - 4.2.3.2. Бременност (започване на АРТ преди третия триместър на бременността) с оглед на ограничаване на разпространението на HIV-инфекцията чрез предаването ѝ от майката на плода (За по детайлна информация вж. Методическо указание за профилактика на предаването на ХИВ инфекция от майка на дете, МЗ, 2016) ;
  - 4.2.3.3. СПИН – дефиниращи заболявания (категория С на HIV инфекция, според класификация на CDC): HIV-асоциирана деменция (HAD), СПИН – асоциирани неоплазми, остри опортюнистични инфекции, HIV- асоциирана нефропатия (HIVAN) и др.;
  - 4.2.3.4. Остра/ранна инфекция (вж.т.5);
  - 4.2.3.5. HIV/HBV коинфекция и HIV/HCV коинфекция (вж.т.6.) .
- 4.2.4. При пациенти с туберкулоза (вж.7.3) и криптококов менингит, трябва специално да се прецени най-подходящият момент за стартиране на АРТ.
- 4.2.5. Възможно изключение от незабавното започване на АРТ могат да направят пациентите с висок брой CD4 (> 500 клетки/ $\mu$ l) и ВТ < 1000 копия/ml, въпреки че дори и при такива пациенти е доказано, че АРТ повишава броя на CD4, потиска възпалението и намалява риска от коинфекции.
- 4.2.6. Преди започване на АРТ следва да бъдат направени генотипни изследвания за резистентност. По възможност, това трябва да стане още при диагностициране на HIV инфекцията. Ако се налага започване на АРТ по спешност (напреднала HIV- инфекция с разгърната клиника на СПИН-свързано заболяване), преди да е получен резултат от генотипно изследване за резистентност, в режимите от първи ред следва да се включат лекарствени продукти с висока генетична бариера срещу възникване на резистентност (напр. PI/r, PI/c или DTG).

Преди започване на лечението следва да се повторят изследванията за нивото на HIV ВТ и на CD4 АС, като основа за оценката на развитието на инфекцията и последващия отговор към терапията.

#### **4.3. Принципи на лечение. Критерии за избор на първоначални комбинирани режими за HIV-позитивни лица, нелекувани до момента с АРВ ЛП.**

- 4.3.1. Непосредствената цел на АРТ е потискане и контролиране на репликацията на HIV; този ефект дава възможност за предпазване, съхраняване и възстановяване функцията на имунната система, намаляване на заболяемостта и смъртността от HIV- свързани усложнения, увеличаване на продължителността и подобряване на качеството на живот на пациентите.
- 4.3.2. Високият вирусен товар (HIV ВТ) е основният рисков фактор за трансмисията на HIV. Ефективната АРТ редуцира както вирусния товар, така и риска от разпространение на HIV инфекцията. Широкото приложение на АРТ намалява броя на нови случаи и нивото на разпространение на HIV. Така че, вторичната цел на АРТ е да ограничи разпространението на HIV инфекцията в обществото.
- 4.3.3. За постигане на горните цели, комбинираният режим трябва да отговаря на следните условия:
  - 4.3.3.1. **Висока ефективност:** осигуряване на бърза и трайна вирусна супресия под прага на откриваемост (20-50 HIV РНК копия/ml);
  - 4.3.3.2. **Безопасност** (сведени до минимум странични ефекти, лекарствени взаимодействия и дългосрочна токсичност);
  - 4.3.3.3. **Улеснен прием:** комбинирани формули, намален брой дневни приеми, липса на ограничения свързани с хранителния режим, приема на вода, евентуална бременност и пр.);
  - 4.3.3.4. **Достъпност:** наличие на националния пазар, приемлива цена.
- 4.3.4. Понастоящем АРВ ЛП са групирани в шест класа, в зависимост от механизма им на действие върху HIV. Тези класове са: нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs), не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), протеазни инхибитори (PIs), инхибитори на сливането (FI), един инхибитор на ко-рецептора CCR5 и интегразни инхибитори (INSTIs). В допълнение, два лекарствени продукта: ritonavir (RTV или r) и cobicistat (COBI или c), се използват само като фармакокинетични „усилватели“ („бустери“). Те подобряват фармакокинетичните профили на някои АРВ ЛП (PIs и един INSTI [EVG])
- 4.3.5. Режимът за лечение на нелекувани до момента (наивни) пациенти, обичайно се състои от два нуклеозидни/нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTIs) в комбинация с трети активен АРВ ЛП от един от трите класа: интегразен инхибитор (INSTI), или нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI), или протеазен инхибитор (PI), бустиран с cobicistat или ritonavir.

#### **4.4. Препоръчителни и алтернативни режими**

- 4.4.1. Препоръчителните АРВ режими за пациенти с HIV инфекция са тези, които

имат траен вирусологичен ефект, благоприятна поносимост и профил на токсичност, както и могат да се прилагат лесно. Понастоящем на горните условия отговарят няколко режима от АРВ ЛП, които се препоръчват за стартиране на АРТ от водещите европейски и международни ръководства (Табл. 2), [3-6]. Препоръчителните комбинации са подредени по азбучен ред и се приемат за **равностойни по ефективност**.

4.4.2. Независимо от антивирусната ефективност, съществуват чувствителни разлики по отношение на токсичността, страничните ефекти и генетичната бариера към възникване на резистентност на отделните препарати. Ето защо, изборът на конкретна комбинация следва да е максимално съобразен с индивидуалните особености на пациента, в т.ч.: профил на лекарствена резистентност, носителство на HLA-B5701 алел, възраст, съпътстващи заболявания и терапии. Примери за клинични ситуации, при които определени режими имат предимство са дадени в **Табл. 3**. Тази таблица дава насоки за избор на първоначален АРТ режим, в зависимост от индивидуалните особености на пациента. Допълнителна информация за предимствата и недостатъците на конкретни АРВ ЛП е дадена в **Табл. 4**.

4.4.3. В случай, че нито един от препоръчителните режими не може да бъде приложен, независимо от причината, следва да се избере алтернативен режим (Табл.5). Най – честите причини за прибягване до алтернативен режим са вирусна резистентност, множествена коморбидност или липса на наличност на определен продукт. Алтернативните режими се избират по реда, посочен в таблицата и при съобразяване с обстоятелствата, посочени в колона Забележка.

#### **4.5. Критерии за избор на всеки конкретен лекарствен продукт/ режим (съгласно КХП):**

##### **4.5.1. Избор на два нуклеозидни/нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTIs), като основна част от началната АРТ.**

4.5.1.1. За основа на терапевтичния режим от първа линия – комбинация от два NRTI, се препоръчват ко-формулираните препарати Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC), Emtricitabin/ Tenofovir alafenamid (TAF) или Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), (Табл. 2) Препоръките се основават на силата и продължителността на вирусологичния ефект, краткосрочната и дългосрочна токсичност и удобството на прием. Изборът се ръководи от различията между ABC, TAF и TDF, тъй като FTC и 3TC имат малко странични ефекти и сравнима ефикасност. [6-8].

4.5.1.2. На базата на данните от клинични проучвания относно бионаличност, безопасност и ефективност, както и наличността на еднотаблетна фиксирана форма, **DTG/ABC/3TC** се препоръчва като режим от първа линия, подходящ за повечето възрастни HIV-положителни наивни пациенти. Това е единственият еднотаблетен троен режим, достъпен към момента у нас. Очаква се ключването на еднотаблетковите режими FTC/TAF/DRV/COBI през 2020 г., и евентуално през 2021 г. – FTC/TAF/BIC, 3TC/DTG и 3TC/TDF/DOR

4.5.1.3. ABC/3TC в комбинация с DRV/c, DRV/r, RAL, EFV, ATV/r или ATV/c се

- препоръчва само при изходен HIV RNA <100,000 копия/mL.(вж. Табл. 3 и 4).  
Както и еднотаблетковите режими 3TC/DTG и 3TC/TDF/DOR
- 4.5.1.4. Аbasavir е противопоказан за пациентите с положителен тест за HLA B5701 и повишен кардиоваскуларен риск.
- 4.5.1.5. TAF и TDF са двете одобрени за употреба форми на tenofovir.
- 4.5.1.6. На базата на данните от клинични проучвания относно бионаличност, безопасност и ефективност, както и наличността на комбинации с фиксирана дозировка, **TAF/FTC** влиза в съображение като компонент на режимите от първа линия за повечето възрастни HIV-положителни наивни пациенти, в комбинация с DTG (AI), EVG/c (AI), BIC или RAL (AII).
- 4.5.1.7. Терапевтичната доза на TAF е 10 пъти по-ниска от тази на TDF, което води до намаляване на дългосрочните токсични ефекти. TAF има намалена костна и бъбречна токсичност в сравнение с TDF, поради което се препоръчва за пациенти с намалена костна плътност и силно увредена бъбречна функция (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), [8].
- 4.5.1.8. На базата на данните от клинични проучвания относно бионаличност, безопасност и ефективност, както и наличността на комбинации с фиксирана дозировка, **TDF/FTC** влиза в съображение като компонент на режимите от първа линия за повечето възрастни HIV-положителни наивни пациенти, в комбинация с DTG (AI), EVG/c (AI), или RAL (AII).
- 4.5.1.9. TDF се свързва с по-ниски нива на серумните липиди и се препоръчва при пациенти с хиперлипидемия. TDF се предпочита пред TAF при бременност (поради липса на опит с TAF) и при коинфекция с туберкулоза. TDF трябва да се избягва при пациенти с бъбречно заболяване (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) и остеопороза. (вж. Табл. 4)
- 4.5.1.10. В отсъствие на специфичните обстоятелства, посочени в т.4.5.1.3, 4.5.1.4, 4.5.1.7, 4.5.1.9, изборът се прави въз основа на цената и достъпността на съответните препарати.
- 4.5.2. **Съставяне на режим, базиран на интегразен инхибитор (INSTI)**
- 4.5.2.1. Към момента у нас са налични два интегразни инхибитора – Raltegravir и Dolutegravir. Elvitegravir и съдържащите го ко-формулирани продукти не са регистрирани в България. Предстои евентуалното включване през 2021 г. на BIC в ко-формулирана таблетка.
- 4.5.2.2. **Dolutegravir (DTG)** е интегразен инхибитор с висока генетична бариера към възникване на резистентност. До настоящия момент няма данни за възникване на резистентност към него при наивни на ART пациенти. Dolutegravir е с висока ефективност и при лекувани пациенти, с възникнала резистентност към други интегразни инхибитори (RAL, EVG), [9]. При лечение на наивни пациенти DTG се дава веднъж дневно и не зависи от приема на храна. На базата на данните от клиничните проучвания DTG влиза в съображение като компонент на режимите от първа линия при HIV-положителни възрастни наивни пациенти, самостоятелно или като коформулирана таблетка в комбинация с ABC/3TC (AI), с TAF/FTC (AI), или с TDF/FTC (AI).

- 4.5.2.3. **Raltegravir (RAL)** RAL е първият одобрен за употреба INSTI, за лечение както на наивни пациенти, така и на лекувани с АРВ ЛПІ пациенти. Raltegravir и Dolutegravir са напълно сравними по ефективност и ограничен брой на страничните ефекти и лекарствени взаимодействия, като не изискват бустиране. Raltegravir се приема под формата на две таблетки дневно, със или без храна. В препоръчителните първа линия режими за лечение на наивни пациенти на DHHS също са включени RAL – базирани режими: или веднъж дневно в доза 1200 mg (две таблетки от 600 mg) или два пъти дневно по 400 mg в комбинация с TDF/FTC (AI) или TAF/FTC (AII). Поради недостатъчни данни, режимът RAL в комбинация с ABC/3TC се препоръчва само в определени клинични ситуации (BII).
- 4.5.2.4. **Elvitegravir (EVG)** Лекарственият продукт е одобрен в САЩ за лечение на пациенти с HIV инфекция и присъства в два еднотаблеткови режима: EVG/c/TDF/FTC и EVG/c/TAF/FTC. DHHS класифицира EVG/c/TAF/FTC и EVG/c/TDF/FTC като препоръчвани първоначални режим за повечето пациенти с HIV (AI). EVG/c/TAF/FTC трябва да се използва само при пациенти с изчислен CrCl  $\geq 30$  mL/min; EVG/c/TDF/FTC трябва да се прилага само при пациенти с CrCl  $\geq 70$  mL/min.
- 4.5.2.5. **Bictegravir** – нов мощен интегразен инхибитор с най-дълъг плазмен полуживот – 17 часа и добра фармакокинетика, висока генетична бариера за резистентност. Включен е в оптималните антиретровирусни режими, първа линия за лечение на пациенти с HIV инфекция в САЩ и Европа. Медикаментът има минимален потенциал за лекарствени взаимодействия, което е важна опция при възрастни пациенти с множество придружаващи заболявания и полифармация. Предстои евентуалното му одобрение и приложение и в България през 2021 г.
- 4.5.3. **Съставяне на режими, базирани на не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI)**
- 4.5.3.1. Понастоящем в Европа са одобрени следните NNRTIs: EFV, Etravirine (ETR), Nevirapine (NVP), Rilpivirine (RPV) и Doravirine (DOR). Към момента у нас са налични Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR) и Rilpivirine (RPV). Предстои разглеждането и одобрението на Doravirine у нас като самостоятелна таблетка и ко-формулирана заедно с 3TC/TDF евентуално през 2021 г.
- 4.5.3.2. NNRTI-базираните режими демонстрират добра вирусологична ефективност и стабилност. Основният недостатък на NNRTIs е разпространението на NNRTI-резистентни вирусни щамове при наивни за АРТ пациенти и ниска генетична бариера за развитието на резистентност. Възможна е и кръстосана резистентност между лекарствения продукт в класа. При пациенти лекувани с RPV, наличието на мутации за резистентност към RPV при вирусологичен неуспех може да доведат до кръстосана резистентност към други NNRTIs, включително и ETR. EFV- и RPV- базираните режими не се предпочитат като първа линия АРТ при наивни пациенти поради следните причини: 1) Ниска генетична бариера за резистентност; 2) EFV е с по-лоша поносимост в

сравнение с препоръчаните за първа линия режими; 3) По-висока честота на вирусологичен неуспех сред пациенти с висок изходен вирусен товар (>100,000 копия/mL) или нисък брой на CD4 (<200 клетки/ μl) в сравнение с пациенти, лекувани с RPV [10].

4.5.3.3. **Efavirenz (EFV)** Ефикасност в клинични проучвания: Големи рандомизирани, контролирани проучвания и кохортни проучвания при наивни за АРТ пациенти, показват силна и стабилна вирусна супресия при пациенти, лекувани с EFV плюс два NRTIs. В клиничните проучвания, EFV-базираните режими при наивни за АРТ пациенти демонстрират супериорност или нонинфериорност спрямо няколко сравнявани режима. На базата на тези проучвания, DHHS посочва режимите EFV/TDF/FTC (BI) или EFV плюс TAF/FTC (BII) като препоръчителни начални АРТ режими при определени клинични ситуации. Приложението на EFV в редуцирана доза не е било проучвано сред HIV популацията в САЩ, при бременни жени или пациенти, коинфектирани с туберкулоза. Поради тази причина не се препоръчва употребата на EFV в редуцирана доза.

4.5.3.4. **Rilpivirine (RPV)** RPV е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, който е одобрен за приложение в комбинация с два NRTIs, за начална АРТ терапия на наивни пациенти с базисен вирусен товар <100,000 копия/mL. Rilpivirin е NNRTI на избор (пред Efavirenz) поради високата генетична бариера към възникване на резистентност и добра поносимост (в сравнение с честите психо-неврологични странични ефекти, наблюдавани при Efavirenz.) RPV/TDF/FTC и RPV/TAF/FTC като препоръчителни начални АРТ режими при определени клинични ситуации. Приложението на RPV плюс TAF/FTC (BII) или TDF/FTC (BI) трябва да се избягва при наивни пациенти с базисен вирусен товар < 100,000 копия/mL и брой на CD4 > 200 клетки/mm<sup>3</sup>. Няма достатъчно данни за комбинацията RPV плюс ABC/3TC, за да може да бъде включена в препоръчителните режими.

4.5.3.5. **Doravirine** – нов нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, с висока генетична бариера за резистентност и добра фармакокинетика с минимален потенциал за лекарствени взаимодействия, което е важна опция при възрастни пациенти с множество придружаващи заболявания и полифармация.

#### 4.5.4. **Режими, базирани на протеазни инхибитори (PIs)**

4.5.4.1. Одобрените в Европа протеазни инхибитори са: Atazanavir (ATV), ATV/COBI, Darunavir (DRV), DRV/COBI, Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) и Tipranavir (TPV). В момента в България са налични ATV, DRV, DRV/C, FPV, LPV/r, RTV и Saquinavir. PI-базираните режими, усилен с фармакокинетичен бустер, демонстрират вирусологична ефикасност, стабилност при лечение на наивни пациенти и висока генетична бариера за резистентност. Поради тази причина, PI-базираните режими могат да бъдат полезни при пациенти с лошо придържане към терапията. Всички PIs (бустирани с RTV или COBI) инхибират CYP3A4, което може да доведе до

значителни лекарствени взаимодействия. Необходимо е PIs, които се препоръчват за лечение на наивни за АРТ пациенти, да имат мощна вирусологична ефикасност, дозиране веднъж дневно с малко на брой таблетки и добра поносимост. На базата на тези критерии, в препоръчителните АРТ режими присъстват и PI-базирани режими, които включват следните протеазни инхибитори: DRV/r, DRV/c, ATV/c, или ATV/r заедно с два NNRTIs. Тези режими са опция за начални режими при определени клинични ситуации. Сравнението между DRV/r, ATV/r, и RAL, всички в комбинация с TDF/FTC, показва сравним вирусологичен ефект, но значително по-висок дял пациенти, които прекъсват лечението си поради странични ефекти (предимно хипербилирубинемия) при терапия с ATV/r [6].

4.5.4.2. **Darunavir/Ritonavir (DRV/r)** или **Darunavir/ Cobicistat**. Протеазният инхибитор Darunavir, (бустиран с Ritonavir или Cobicistat (коформулирана таблетка), има най-висока генетична бариера към вирусна резистентност сред всички класове АРВ ЛП, поради което се предпочита при липса на данни от теста за резистентност или при вече възникнала такава. Ограничаващи обстоятелства са: влошен липиден профил и повишен риск от сърдечно-съдови усложнения при продължителна употреба (в сравнение с INSTIs), значителен брой нежелани междулекарствени взаимодействия, необходимост от прием с храна. На базата на данните от клиничните проучвания за ефикасност и сигурност, режимите DRV/r плюс TDF/FTC (**AI**), или плюс TAF/FTC (**AII**), или плюс ABC/3TC (**BII**) са включени като препоръчителни начални режими при определени клинични ситуации. На базата на проучване за биоеквивалентност и проучване с едно рамо, режимите DRV/c плюс TAF/FTC или TDF/FTC (**BII**) и DRV/c плюс ABC/3TC (**BIII**) също се посочват като препоръчителни начални режими при определени клинични ситуации. DRV/c плюс TDF/FTC не се препоръчва при пациенти с CrCl <70 mL/min, докато DRV/c плюс TAF/FTC не се препоръчва за пациенти с CrCl <30 mL/min

4.5.4.3. **Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)** или **Atazanavir/Cobicistat (ATV/c)**

На базата на данните от клиничните проучвания за ефикасност и сигурност, АРТ режимите, включващи ATV/r и ATV/c, заедно с TAF/FTC (**BII**) или TDF/FTC (**BI**) се включват в препоръчителните начални режими при определени клинични ситуации. ATV/r или ATV/c могат да бъдат комбинирани с ABC/3TC при пациенти, които имат вирусен товар преди стартиране на АРТ - HIV RNA <100,000 копия/mL (CI за ATV/r и CIII за ATV/c). ATV/c плюс TDF/FTC не се препоръчва за пациенти с CrCl <70 mL/min, докато ATV/c плюс TAF/FTC не се препоръчва за пациенти с CrCl <30 mL/min.

4.5.4.4. Други АРВ режими за начална АРТ, (когато Abacavir, Tenofovir Alafenamide и Tenofovir Disoproxil Fumarate не мога да бъдат приложени.)

Всички препоръчителни АРТ режими се състоят от два NRTIs, комбинирани трети активен лекарствен продукт. Тази стратегия обаче не е оптимална винаги за всички пациенти. В някои ситуации може да се наложи и трите, разгледани по-горе комбинации от два NRTI да бъдат избягвани, напр. при пациент, който е позитивен за HLA-B\*5701 (несъвместимо с ABC), с висок риск за сърдечносъдово заболяване (несъвместимо с TAF), както и със сигнификантно бъбречно увреждане (несъвместимо с TDF). Възможна алтернатива са начални режими, които включват само един NRTI (напр. 3TC с LPV/r; 3TC с DRV/r) или изобщо не включват NRTI (DRV/r с RAL).

Следните двойни режими: LPV/r плюс 3TC, DRV/r плюс 3TC, DTG+3TC, са опции за превключваща терапия при пациенти с постигната оптимална супресия. Целта е да се намали митохондриалната токсичност, която основно се свързва с NNRTIs, и не на последно място има и финансов ефект.

Режимът DRV/r плюс RAL се препоръчва като начален АРТ режим само при определени клинични ситуации (пациенти с брой на CD4 >200 клетки /mm<sup>3</sup> и HIV RNA <100000 копия/ µl, табл.). Тези стратегии са подкрепени от съответни клинични проучвания.

**4.5.4.5. Други АРВ ЛП, използвани за лечение на наивни пациенти с хронична ХИВ инфекция.** Препаратите **Etravirine, Saquinavir, Fosamprenavir, Lopinavir /Ritonavir, Lamivudine** (като монопродукт), **Lamivudine /Zidovudine, Maraviroc, Tenofovir disoproxil** (като монопродукт), **Zidovudine** (като монопродукт) са АРВ ЛП от по-старо поколение и не влизат в съвременните препоръчителни и алтернативни режими за начална АРТ терапия.

**4.5.4.6. Съгласно съвременните методични указания [5], при пациенти, поддържащи оптимална вирусна супресия с помощта на алтернативен АРТ режим и без данни за странични ефекти от него, не се налага промяната му.** Поради това изброените по-горе АРВ ЛП все още се използват у нас за лечение на ограничен брой пациенти.

**Табл. 2. Препоръчителни режими за АРТ (Изберете един от посочените, на базата на горните критерии)<sup>19,20</sup>.**

Режим	Дозировка	Зависимост от храна	Забележка
<b>2 NRTIs + INSTI</b>			

<sup>19</sup> Да се имат предвид само лекарствени продукти, одобрени за употреба при HIV инфектирани пациенти, по централизирана или национална процедура, включени в Приложение 3 на Позитивния лекарствен списък

<sup>20</sup> Генерично заместване на АРВ лекарствени продукти е допустимо само с лекарствени продукти със същото международно непатентно наименование, разрешени за употреба в страната, като задължително се спазват предписаната лекарствена форма и количеството активно вещество в дозова единица.

<b>ABC/3TC/DTG<sup>(i, ii)</sup> AI</b>	ABC/3TC/DTG <sup>(i, ii)</sup> 600/300/50 mg, 1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства или мултивитамини трябва да се приемат най-малко 2 ч. след или 6 ч. преди това
<b>TAF/FTC<sup>(iii)</sup> или TDF/FTC<sup>(iv)</sup>+ DTG AI</b>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet дневно или TDF/FTC 245 <sup>(viii)</sup> /200 mg, 1 табл. дневно + DTG 50 mg, 1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства или мултивитамини трябва да се приемат най-малко 2 ч. след или 6 ч. преди това
<b>TAF/FTC/EVG/c<sup>(iii)</sup> AI или TDF/FTC/EVG/c<sup>(iii, iv, v)</sup> AI</b>	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC/EVG/c 245 <sup>(viii)</sup> /200/150/150 mg, 1 табл. дневно	С храна	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
<b>TAF/FTC<sup>(iii)</sup> или TDF/FTC<sup>(iii, iv)</sup>+ RAL AI</b>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 т дневно или TDF/FTC 245 <sup>(viii)</sup> /200 mg, 1 табл. дн.+ RAL 400 mg, 2x1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
<b>TAF/FTC/BIC</b>	TAF/FTC/BIC 10/200/75 1 т дневно	Не	Предстои одобрение в България
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>			
<b>TAF/FTC/ RPV<sup>(iii)</sup> AI или TDF/FTC/RPV<sup>(iii)</sup> AI</b>	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC/RPV 245 <sup>(viii)</sup> /200/25 mg, 1 табл. дневно	С храна (мин. 390 kcal)	Само при CD4 >200 cells/ $\mu$ L и ВТ <100,000 c/mL. Инхибитори на протонната помпа са противопоказани. H2 антагонисти трябва да се приемат 12 ч. преди или 4 ч. след RPV
<b>TAF/FTC + DOR Или TDF/3TC/DOR</b>	TAF/FTC 25/200 mg + DOR 100 mg или TDF/3TC/DOR 300/300/100 1 т дневно	Не  С храна	Предстои одобрение в България  Предстои одобрение в България
<b>2 NRTIs + PI/r или PI/c</b>			
<b>TAF/FTC<sup>(iii)</sup> ИЛИ TDF/FTC<sup>(iii, iv)</sup>+ DRV/c<sup>(v)</sup> AI или DRV/r AI</b>	TAF/FTC 10/200 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC 245 <sup>(viii)</sup> /200 mg, 1 табл. дневно + DRV/c 800/150 mg, 1т. дневно или DRV 800 mg, 1 табл. дн. + RTV 100 mg, 1 табл. дневно	С храна	Внимателно при пациенти с алергия към сулфонамиди.

Табл. 3. Избор на АРТ режим при конкретни клинични ситуации

Характеристики на пациента / режима	Клиничен сценарий	Препоръки	Коментари
Преди започване на АРТ	Брой CD4 <200 клетки/mm	Да не се прилагат: * RPV- базирани режими * DRV/r + RAL	* Проучванията показват висока честота на вирусологичен неуспех при пациенти с нисък брой на CD4 клетки, преди започване на АРТ
	HIV RNA >100,000 копия/mL	Да не се прилагат: * RPV- базирани режими * DRV/r + RAL * ABC/3TC + EFV или ATV/r	* Проучванията показват висока честота на вирусологичен неуспех при пациенти с висок вирусен товар (HIV RNA), преди започване на АРТ
	Позитивен HLA-B*5701	Да не се прилагат ABC-съдържащи режими.	*Свръхчувствителността към Abacavir е потенциално фатална реакция и корелира с позитивност за HLA-B*5701 алел
	Трябва да бъде започната АРТ преди резултат от тест за резистентност към APB	Да се избягват NNRTI-базирани режими. Препоръчва се : * DRV/r или DRV/c + tenofovir /FTC или * DTG + tenofovir /FTC	*По-чести са пренесени мутации, свързани с резистентност към NNRTI отколкото такива към PI или INSTI. * Резистентност към DRV и DTG се развива бавно, пренесена резистентност към DRV е рядка, а пренесена резистентност към DTG до момента не е докладвана
Избор на АРТ	Желателни са еднотаблеткови режими (STR), приемани веднъж дневно	Възможните STR са: * DTG/ABC/3TC ** EFV/TDF/FTC ** EVG/c/TAF/FTC ** EVG/c/TDF/FTC ** RPV/TAF/FTC ** RPV/TDF/FTC ***BIC/TAF/FTC ***DOR/TDF/3TC ***DTG/3TC	* Да не се прилага DTG/ABC/3TC, ако пациентът е позитивен за HLA-B*5701. ** RPV-съдържащите STRs са по-малки по размери от другите STRs, те са препоръчителни при пациенти, които имат затруднения да преглъщат по-големи таблетки. ** Не са одобрени у нас *** За момента не са одобрени у нас, с възможност за бъдещо одобрение
	Прием на храна	Режими, които могат да бъдат приемани без храна: * RAL, DTG, BIC, DOR-базирани режими  Режими, които трябва да бъдат	*Абсорбцията и серумната концентрация на тези лекарствени режими не се повлиява сигнификантно от храна.  *Абсорбцията и серумната концентрация на тези лекарствени режими се повишава

		<p>приемани с храна: * RPV-базирани режими</p> <p>Режими, които трябва да бъдат приемани на празен стомах: * EFV-базирани режими</p>	<p>сигнификантно от храна.</p> <p>*Храната повишава абсорбцията на EFV и може да повиши страничните ефекти от страна на ЦНС</p>
<b>Наличие на придружаващи заболявания</b>	Хронично бъбречно заболяване (определящ е CrCl)	<p>*Да се избягва TDF</p> <p>*Да се прилага ABC или TAF.</p> <p>*ABC може да се прилага само при негативен резултат за HLA-B*5701.</p> <p>* Ако HIV RNA &gt;100,000 копия/ mL, да не се прилага ABC/3TC + EFV или ATV/г.</p> <p>*TAF може да се прилага само при CrCl &gt;30 mL/min.</p> <p>*Да се избягва ATV.</p> <p>*Други възможности:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LPV/г + 3TC</li> <li>• RAL + DRV/г (ако броят на CD4 &gt;200 клетки/ mm<sup>3</sup>, HIV RNA &lt;100,000 копия/ mL</li> </ul>	<p>* TDF се асоциира с проксимална ренална тубулопатия.</p> <p>*Докладват се по-чести прояви на бъбречни увреждания при пациенти на лечение с TDF в комбинация с RTV-съдържащи режими.</p> <p>*TAF има по-слабо влияние върху бъбречната функция и пониски стойности на протеинурия, отколкото TDF.</p> <p>* Данните от някои проучвания показват корелация между ATV и хронични бъбречни заболявания при.</p> <p>* ABC не се препоръчва при пациенти с кардиоваскуларни заболявания и риск за такива.</p>
	Чернодробно заболяване с цироза	Някои APB са противопоказани или може да изискват промяна на дозата.	Вж. т.6
	Остеопороза	<p>*Да се избягва TDF.</p> <p>*Да се прилага ABC или TAF.</p> <p>*ABC може да се прилага само при негативен резултат за HLA-B*5701.</p> <p>* Ако HIV RNA &gt;100,000 копия/ mL, да не се прилага ABC/3TC + EFV или ATV/г.</p>	<p>* TDF се асоциира с понижаване на костната минерална плътност, паралелно с ренална тубулопатия, фосфатурия и като резултат остеомаляция.</p> <p>*TAF и ABC се асоциират с по-слабо повлияване на костната минерална плътност, отколкото при прием на TDF</p>
	Психиатрични заболявания	<p>*Да се избягват EFV - и RPV – базирани режими.</p> <p>* Пациенти на INSTI-базирани</p>	<p>*EFV и RPV могат да засилят психиатричните симптоми на пациентите</p> <p>* INSTIs имат странични невропсихиатрични ефекти</p>

		режими и съществуващи предходни психиатрични проблеми, трябва да бъдат внимателно мониторираны.	според данните на проучванията.
	Наличие на заместителна опиоидна терапия	* Ако пациентът получава метадон, да се избягват EFV-базирани режими	*EFV понижава концентрациите на метадон и може да доведе до абстинентни прояви.
	HIV- асоциирана деменция (HAD)	* Да се избягват EFV - базирани режими. * Благоприятни са DTG- или DRV- базирани режими.	* EFV- свързани невропсихиатрични ефекти * Добра пенетрация в ЦНС е установена при DTG- или DRV- базирани режими.
	Висок сърдечно-съдов риск	* Да се прилагат DTG-, RAL- или RPV-базирани режими * Да се избягват ABC- и LPV/r – базирани режими. * ATV- базиран режим е за предпочитане пред DRV- базиран режим.	* Данните от някои проучвания показват повишен кардиоваскулаторен риск при приложение на някои PIs (DRV, IDV, FPV, и LPV/r), докато няма такива данни за ATV.
	Хиперлипидемия	*Следва да бъдат избягвани следните APB, които се асоциират с дислипидемия: • PI/r или PI/c • EFV • EVG/c	* DTG, RAL, и RPV имат по-малко влияние върху липидния профил. *TDF има по-благоприятен ефект върху липидния профил в сравнение с ABC или TAF.
	Пациенти с анамнеза за лошо придържане към терапията	* Да се прилагат режими с бустирани PI- или DTG.	* Висока генетична бариера за резистентност
	Изисква се лечение за HCV		Вж. 6.6
	HBV коинфекция	* Да се прилага TDF или TAF в комбинация с FTC или 3ТС, когато е възможно	Вж. 6.3
	При лечение на туберкулоза с rifamycin	* Не се препоръчва TAF в комбинация с всеки rifamycin-съдържащ режим. * При приложение на Rifampin: • може да бъде	Вж. 7.2

		прилаган EFV с коригиране на дозата * При приложение на PI-базиран режим, да се прилага rifabutin вместо rifampin	
--	--	--	--

**Табл. 4. Предимства и недостатъци на APB ЛП включени в препоръчителните и алтернативни режими**

APB Клас	APB ЛП	Предимства	Недостатъци
NRTIs	ABC/3TC	Коформулирана таблетка с <b>DTG</b>	* Може да причини животозастрашаваща реакция на свръхчувствителност при пациенти, позитивни за HLA-B*5701 алел. Изисква се предварително тестване за HLA-B*5701. * Резултатите от проучването ACTG 5202, показват , че пациенти с базисна HIV RNA $\geq 100,000$ copies/mL имат по-слаб вирусологичен отговор, когато ABC/3TC се прилага заедно с EFV или ATV/r в сравнение с комбинацията с TDF/FTC. Тази разлика не се установява, когато ABC/3TC се използва в комбинация с DTG. * Употребата на ABC се асоциира с кардиоваскуларно заболяване и събитие, но не при всички проучвания.
	TAF/FTC	Коформулирана таблетка с <b>EVG/c</b> или <b>RPV</b> * Има терапевтична активност срещу HBV; препоръчва се при пациенти с HIV/HBV коинфекция * По-малко нарушение на бъбречната функция, съответно по-малко протеинурия, по-малко намаляване на BMD, отколкото при употреба на TDF/FTC * Одобрени са за пациенти с eGFR $\geq 30$ mL/min	*Свързано е с по-високи нива на липидите, в сравнение с TDF
	TDF/FTC	Коформулирана таблетка с <b>EFV, EVG/c</b> и <b>RPV</b> * Има терапевтична активност срещу HBV; препоръчва се при пациенти с HIV/HBV коинфекция * По-добър вирусологичен отговор, отколкото при	* Ренална токсичност, включително проксимална тубулопатия и остра или хронична бъбречна недостатъчност * Остеомалация, понижава BMD повече, отколкото другите NRTI комбинации

		<p>пациенти на терапия с ABC/3TC в комбинация с ATV/r или EFV, когато вирусният им товар е <math>\geq 100,000</math> copies/mL</p> <p>* По-ниски серумни нива на липидите отколкото при лечение с ABC или TAF</p>	
INSTIs	DTG	<p>Коформулирана таблетка с ABC и 3TC</p> <p>* По-висока бариера за резистентност, в сравнение с EVG или RAL</p> <p>* Не изисква прием на храна</p> <p>* Няма CYP3A4 взаимодействия</p> <p>* Благоприятен липиден профил</p>	<p>* Оралната абсорбция на DTG може да бъде редуцирана при едновременно приложение на лекарства, съдържащи поливалентни катиони</p> <p>* Инхибира реналната тубуларна секреция на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция</p> <p>* UGT субстрат; потенциал за лекарствени взаимодействия</p> <p>* Депресия и суицидни мисли (при пациенти с предходни психиатрични проблеми)</p>
	EVG	<p>Коформулирана таблетка с TDF/FTC или с TAF/FTC и с cobicistat</p> <p>* В сравнение с ATV/r, причинява по-малко повишение в общия и LDL холестерол</p>	<p>* Препоръчва се единствено при пациенти с базисен CrCl <math>\geq 70</math> mL/min</p> <p>* Оралната абсорбция на EVG може да бъде редуцирана при едновременно приложение на лекарства, съдържащи поливалентни катиони</p> <p>* COBI инхибира активната тубуларна секреция на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция</p> <p>* По-ниска генетична бариера за резистентност, отколкото бустираните PI- или DTG-базираните режими</p> <p>* Изисква прием на храна</p> <p>* Депресия и суицидни мисли (при пациенти с предходни психиатрични проблеми)</p>
NNRTIs	EFV	<p>Коформулирана таблетка с TDF/FTC</p> <p>* Дългосрочен клиничен опит с EFV</p> <p>* EFV-базираните режими (с изключение на EFV/ABC/3TC) имат доказана ефикасност при пациенти с висока HIV RNA</p>	<p>* Невропсихиатрични (ЦНС) странични ефекти, включително депресия и суициднет</p> <p>* Тератогенност при нечовешки примати</p> <p>* Дислипидемия</p> <p>* Обрив</p> <p>* Удължаване на QT интервал</p> <p>* Пренесена резистентност, по-често от колкото при лечение с PIs и INSTIs</p> <p>* По-висок риск от резистентност и провал на терапията, отколкото при лечение с PIs</p> <p>* Потенциал за CYP450 лекарствени взаимодействия</p> <p>* Трябва да бъде приеман на празен стомах</p> <p>* Към момента няма налични данни от клинични изпитвания с комбинираната таблетка (EFV/TDF/FTC) при лечение на наивни пациенти или при лекувани пациенти с многократен неуспех</p>

	<b>RPV</b>	<p>Коформулирана таблетка с <b>TDF/FTC</b> и <b>TAF/FTC</b></p> <p>* RPV/TDF/FTC и RPV/TAF/FTC имат по-малки размери на таблетката, в сравнение с другите коформулирани APB таблетки</p> <p>* В сравнение с EFV има по-малко ЦНС странични ефекти и по-малко нарушения в липидния статус на пациента</p>	<p>* Не се препоръчва при пациенти с базисна HIV RNA &gt;100,000 copies/mL или CD4 брой &lt;200 cells/mm<sup>3</sup>, поради по-висок риск от вирусологичен неуспех</p> <p>* Депресия и суицидизъм</p> <p>* Удължаване на QT интервал</p> <p>* Обрив</p> <p>* По-често се наблюдава пренесена резистентност, отколкото при лечение с PIs и INSTIs</p> <p>* Повече NNRTI-, TDF-, и 3TC-асоциирани мутации при вирусологичен неуспех, отколкото с EFV и 2 NRTIs</p> <p>* Потенциал за CYP450 лекарствени взаимодействия</p> <p>* Изисква прием на храна (&gt;390 kcal)</p> <p>* Изисква киселина за адекватна абсорбция</p> <p>* Контраиндицирано е съвместно приложение с PPIs</p> <p>* Да се мониторира едновременното приложение с H2 антагонисти или антиациди</p>
<b>PIs</b>	<b>ATV/c or ATV/r</b>	<p>* По-висока генетична бариера за резистентност, отколкото NNRTIs, EVG, и RAL</p> <p>* Не честа PI резистентност по време на вирусологичен неуспех, с PK-усилени PIs</p> <p>* ATV/c и ATV/r имат подобна вирусологична активност и профил на токсичност</p>	<p>* Обичайно водят до индиректна хипербилирубинемия</p> <p>* Изискват прием на храна</p> <p>* Абсорбцията зависи от храна и ниско стомашно рН</p> <p>* Нефролитиаза, холелитиаза, нефротоксичност</p> <p>* Гастроинтестинални странични ефекти</p> <p>* Инхибитори и субстрати на CYP3A4 : потенциал за лекарствени взаимодействия</p>
	<b>ATV/c</b>	Коформулирана таблетка	<p>* COBI инхибира активната тубуларна секреция на на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция.</p> <p>* Не се препоръчва коадминистрация с TDF при пациенти с CrCl &lt;70 mL/min</p> <p>* По-краткосрочен клиничен опит, в сравнение с ATV/r</p> <p>* Инхибитор на CYP3A4</p>
	<b>DRV/r</b>	<p>* По-висока генетична бариера за резистентност, отколкото NNRTIs, EVG, и RAL</p> <p>* Не честа PI резистентност по време на вирусологичен неуспех, с PK-усилени PIs</p>	<p>* Обрив</p> <p>* Изисква прием на храна</p> <p>* Гастроинтестинални странични ефекти</p> <p>* Инхибитор и субстрат на CYP3A4 : потенциал за лекарствени взаимодействия</p> <p>* Повишен кардиоваскуларен риск</p>
	<b>DRV/c</b>	Коформулирана таблетка	<p>* По-краткосрочен клиничен опит, в сравнение с DRV/r</p> <p>* COBI инхибира активната тубуларна секреция на на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция.</p> <p>* Не се препоръчва коадминистрация с TDF при</p>

			пациенти с CrCl <70 mL/min * COBI (като RTV) е силен CYP3A4 инхибитор, което може да доведе до взаимодействия с CYP3A субстрати.
	<b>LPV/r</b>	Само коформулирана таблетка с RTV * Не изисква прием на храна	* Изисква 200 mg дневно RTV * Възможен висок риск от миокарден инфаркт, асоцииран с кумулативна употреба на LPV/r * В някои проучвания е установено удължаване на PR и QT интервал * Да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск за сърдечни заболявания или получаващи медикаменти с подобен ефект * Възможна нефротоксичност * CYP3A4 инхибитори и субстрати: потенциал за лекарствени взаимодействия

Табл. 5. Алтернативни режими (използвайте само в случай, че нито един от препоръчителните режими не може да бъде приложен)<sup>21,22</sup>

Режим	Дозировка	Зависимост от храна	забележка
<b>2 NRTIs + INSTI</b>			
ABC/3TC <sup>(i, ii)</sup> + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дневно + RAL 400 mg, 2x1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>			
ABC/3TC <sup>(i, ii)</sup> + EFV <sup>(vi)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дневно + EFV 600 mg, 1 табл. дневно	Да се приемат непосредствено преди лягане или 2 ч. преди вечеря	Само при HIV-VL < 100,000 copies/mL
TDF/FTC/EFV <sup>(iii, vi)</sup>	TDF/FTC/EFV 245 <sup>(viii)</sup> /200/600 mg, 1 табл. дневно	Да се приемат непосредствено преди лягане или 2 ч. преди вечеря	
<b>2 NRTIs + PI/r или PI/c</b>			
TAF/FTC <sup>(iii)</sup> (BII) или TDF/FTC <sup>(iii, iv)</sup> (BI) + ATV/c <sup>(vii, viii)</sup> или ATV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 т. дневно или TDF/FTC 245 <sup>(viii)</sup> /200 mg, 1 табл. Дн + ATV/c 300/150 mg, 1	С храна	

	табл. дневно или + ATV 300 mg, 1 табл. дневно + RTV 100 mg 1 табл. дневно		
<b>ABC/3TC<sup>(i, ii)</sup> + ATV/c<sup>(vii,viii)</sup> или ATV/r (CI)</b>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ + ATV/c 300/150 mg 1 т. дневно или ATV 300 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дневно	С храна	
<b>ABC/3TC<sup>(i,ii)</sup> + DRV/c или DRV/r</b>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ + DRV/c 800/150 mg, 1 т. дневно или DRV 800 mg, 1 табл. дн+ RTV 100 mg 1 табл. дневно	С храна	Внимателно при пациенти с алергия към сулфонамиди.
<b>Други комбинации</b>			
<b>RAL<sup>(ii)</sup> + DRV/c или DRV/r</b>	RAL 400 mg, 2x1 табл. дневно +DRV 800 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дневно	С храна	Само при CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L и ВТ < 100,000 copies/mL. Едновременно приемане на антиациди, съдържащи Al или Mg не се препоръчва.

<sup>i</sup> ABC е противопоказан при положителен резултат за HLA B\*5701. Дори при отрицателен HLA B\*5701, се препоръчва обсъждането на възможна реакция на свръхчувствителност. ABC трябва да се използва внимателно при пациенти с висок кардиоваскуларен риск (>20%).

<sup>ii</sup> Комбинацията се използва само при отрицателен HBs Ag.

<sup>iii</sup> TDF се избягва при остеопороза, изисква се мониториране на бъбречната функция.

<sup>iv</sup> При липса на TDF/FTC, могат да се използват TDF+3TC като отделни съставки.

<sup>v</sup> TDF/FTC/EVG/c да се използва само при гломерулна филтрация  $\geq 70$  mL/min. Препоръчва се да не се започва терапия с TDF/FTC/EVG/c при пациенти с гломерулна филтрация < 90 mL/min, ако това не е предпочитания режим. В момента този лекарствен продукт отсъства от българския пазар !

<sup>vi</sup> EFV: да не се назначава при психични заболявания и данни за опити за самоубийство; не е ефективен при HIV-2 и HIV-1-“O”- щамове.

<sup>vii</sup> Ако приложението на инхибитори на протонната помпа е неизбежно, да се обмисли алтернативен режим; В случай, че този режим се назначи, дозата на ATV се препоръчва да се увеличи до 400 mg дневно,

да се осъществява непосредствен клиничен контрол, предписаната доза PPI да не надвишава съпоставима доза отепразол 20 mg и да се приема 12 ч. преди ATV/r. H2 – антагонистите да се приемат 12 ч. преди или 4 ч. след ATV.

## 5. Първична HIV инфекция

### 5.1. Дефиниране на първична HIV инфекция

- 5.1.1. Данни за излагане на висок риск в рамките на предходните 6 месеца и:
- 5.1.2. Откриваем HIV вирус в плазмата (p24 Ag и/или HIV BT > 1000 копия/ml) и/или
- 5.1.3. Разгръщащ се антитялов отговор (отрицателен, неопределен или слабо положителен резултат от ELISA и имуноблот). При установяването на антитела (сероконверсия), инфекцията се определя като новооткрита.
- 5.1.4. Наличие на клинични симптоми в 23-92% от случаите.
- 5.1.5. Всички лица с установена HIV РНК и отрицателни или неопределени нива от серологичен тест трябва да получат потвърдителен резултат за наличие на HIV-специфични антитела след сероконверсията чрез последващи тестове. Интервалът между отделните тестове е една седмица.
- 5.1.6. *По време на диагностичния процес трябва да се вземе предвид възможно въздействие на пре- или пост- експозиционна профилактика, която може да окаже влияние на появата на различните диагностични маркери за HIV инфекция).*

### 5.2. Класификация на първичната HIV инфекция

- 5.2.1. *Остра инфекция: открива се HIV (p24 Ag и/или HIV-RNA) при липса на HIV-специфични антитела.*
- 5.2.2. *Скорошна инфекция: откриват се HIV антитела (до 6-ия месец от инфектирането)*

### 5.3. Лечение

- 5.3.1. Започване на лечение при първична HIV инфекция се препоръчва във всички случаи.
- 5.3.2. **Обстоятелства при които се обсъжда незабавно започване на терапия**
  - Остра инфекция
  - Тежка или продължителна симптоматика
  - Неврологична симптоматика
  - Възраст > 50 години
  - CD4 абсолютен брой < 350 клетки/ $\mu$ L
- 5.3.3. Препоръките се основават на :
  - доказани вирусологични и имунологични предимства и очаквано клинично предимство от ранното започване на терапията.
  - Намаляване на риска от разпространение на HIV инфекцията
  - Обичайно късия интервал между откриването на първичната HIV инфекция и спадането на броя на CD4 < 500 клетки/ $\mu$ L
  - Намаляване на безпокойството на инфектирания и улесняване разкриването на контактните лица

- 5.3.4. HIV позитивните лица трябва да са съгласни със започването на терапията. Лекуващият лекар трябва да ги насърчи, като изтъкне предимствата от ранното започване на терапията. Пациентите трябва да бъдат запознати и с недостатъците от ранното започване<sup>21</sup>. Безсимптомните пациенти със скорошна инфекция и съхранен брой CD4 клетки, които желаят да отложат започването на терапията, трябва да бъдат включени в режим на проследяване, съгласно правилата при хронична HIV инфекция. Веднаж започната, терапията трябва да продължи без последващи прекъсвания

#### **5.4. Изследване за резистентност**

- 5.4.1. Следва да се извърши колкото е възможно по-скоро след поставянето на диагнозата, по възможност - в рамките на 6 месеца, и независимо от решението за започване / отлагане на лечението.
- 5.4.2. Ако по някакви причини тестът за резистентност не може да се извърши, трябва да се съхрани плазмена проба за изследване на по-късен етап.

#### **5.5. Избор на терапия**

- 5.5.1. 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 бустирани PI, от гледна точка на повишаване на генетичната бариера към резистентност на цялостния режим. INSTI също влизат в съображение поради бързото постигане на вирусна супресия. Следователно, могат да се използват комбинации от TDF или TAF, FTC и бустирани PI (вж.4.5.5) или INSTI (вж. 4.5.2.),
- 5.5.2. Ако е необходимо, комбинацията се коригира след получаването на резултатите от теста за резистентност или след постигане на вирусна супресия. При липса на възможност за приложение на горните режими, изборът на терапия може да бъде подпомогнат от националните данни за трансмитираната лекарствена резистентност.
- 5.5.3. При избора на начален режим трябва да се вземе предвид всякаква преди или постекспозиционна профилактика, която пациентът е провеждал.
- 5.5.4. Препоръчва се включването на HIV-позитивните лица в клинични проучвания, изследващи нови терапевтични стратегии.

#### **5.6. Други съображения**

- 5.6.1. Всички серопозитивни лица трябва да се изследват за полово-предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидия, както и HBV и HCV-инфекции).
- 5.6.2. За откриване на скорошна HCV инфекция е необходимо да се извърши е необходимо да се извърши изследване за HCV РНК. По този начин се

---

<sup>21</sup> Потенциалните недостатъци на рано започнатата терапия са: понастоящем липсват сигурни, контролирани доказателства за дългосрочен клиничен успех на лечението на първичната HIV инфекция (за разлика от случаите, когато лечението започва на по-късен етап); даните, подкрепящи незабавното лечение са предимно от пациенти със симптоматична първична инфекция; вероятността за посттерапевтичен контрол е ниска; прекъсването на терапията обикновено води до повишаване на вирусния товар и маркерите на възпалението. Възможни са странични ефекти от продължителната терапия (токсичност, резистентност); малък брой серопозитивни лица могат спонтанно да контролират инфекцията (“елитни контролери”).

избягва фалшиво негативен резултат, в случай че сероконверсията е забавена.

- 5.6.3. На всички жени в репродуктивна възраст с остра HIV-инфекция следва да се извърши тест за бременност.
- 5.6.4. 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.

## **6. Клинично мониториране и лечение на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) ко-инфекция при HIV-инфектирани лица**

Всеки пациент с HCV/HIV ко-инфекция трябва да получава свободна от интерферон (IFN) терапия с директно действащи антивирусни лекарствени продукти (DAAs) за ерадикация на HCV, независимо от степента на чернодробна фиброза. Данните от редица проучвания показват по-бърза прогресия на чернодробната фиброза при ко-инфектирани 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 (вж. 4.3.12. и 4.3.13).

### **6.1. Скриниране на HIV-инфектирани лица за коинфекция с хепатитен вирус:**

- 6.1.1. Всички HIV-позитивни пациенти се скринират за хепатит С (HCV) след установяване на HIV инфекцията и след това - веднъж годишно (вж. Табл 1). Скринингът включва тест за специфични антитела срещу HCV. Позитивният резултат от скрининга трябва да бъде последван от изследване за HCV-RNA и определяне на генотипа на HCV. Пациентите с рисково поведение: употребяващи интравенозни наркотици (IDU), практикуващи “chem sex” (секс под влияние на психотичноактивни вещества), травматичен секс, увреждащ лигавиците, необезопасен анален сексуален контакт, прясна СПИ), както и с необяснимо увеличение на чернодробните трансаминази и негативен тест за антитела срещу HCV, трябва да бъдат тествани за HCV-RNA за ранно установяване на инфекцията. Тестът за HCV-RNA се препоръчва и при пациенти с висок риск за HCV ре-инфекция след успешно лечение или спонтанно изчистване.
- 6.1.2. HIV-позитивните лица се скринират за хепатит А (HAV) и хепатит В (HBV), (вж. Табл 1). Пациенти, които са anti-HBc позитивни и HBsAg – негативни, и

особено тези с повишени чернодробни трансаминази, трябва да бъдат скринирани за HBV-DNA, за да се търси окултна HBV инфекция.

- 6.1.3. Всички HBsAg-позитивни пациенти трябва да бъдат изследвани за антитела срещу HDV.
- 6.1.4. При пациенти с цироза, коинфектирани с HBV или HCV, е необходим скрининг за хепатоцелуларен карцином (HCC). Пациентите с HBV-коинфекция, но без цироза, се скринират за хепатоцелуларен карцином при данни за хроничен хепатит (повишени трансаминази) или - рискови фактори за HCC (фамилна анамнеза за HCC, азиатски или африкански произход)

## **6.2. 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/ $\mu$ L) 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.

## **6.3. Лечение на HBV/HIV ко-инфекция**

- 6.3.1. Всички пациенти с HBV/HIV ко-инфекция трябва да получават антиретровирусна терапия (АРТ), която да включва TDF или TAF (вж. т.4.3.12 - 4.3.15), изключение правят пациентите, които имат непоносимост към Tenofovir.
- 6.3.2. За пациенти с HBV/HIV ко-инфекция и промени в костната минерална плътност или бъбречната функция се препоръчва антиретровирусната комбинация да включва TAF.
- 6.3.3. При пациенти с противопоказания за TDF или TAF, и които не са лекувани с lamivudine (ЗТС), може да се включи Entecavir, паралелно с оптимална антиретровирусна терапия.
- 6.3.4. 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.
- 6.3.5. При превключване от TDF/TAF-базиран режим към лекарства с по-ниска генетична бариера (като FTC или ЗТС), следва да се подходи с особено внимание. Това се отнася особено за лекувани с ЗТС пациенти с цироза

поради възможност за развитие на резистентни мутации. Такива са описани и при пациенти с доказана резистентност на HBV към ЗТС, които е трябвало да бъдат превключени от TDF на Entecavir.

- 6.3.6. Не е напълно изяснено каква 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 анти-HBV 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.
- 6.3.7. В случаи на химиотерапия или друга имunosупресия при HBsAg позитивни пациенти, трябва да се добави TDF/TAF като профилактика на HBV инфекцията, независимо от нивата на HBV-DNA.
- 6.3.8. Anti-HBc позитивни пациенти, лекувани с тежка имunosупресивна 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.
- 6.3.9. При anti-HBc позитивни пациенти, лекувани с друга имunosупресивна 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.
- 6.3.10. При липса на отговор към анти-HBV имунизацията, в АРТ режима трябва да се включат TDF или TAF.

#### **6.4. Пациенти с HDV инфекция**

При пациенти с HDV ко-инфекция и сигнификантна чернодробна фиброза ( $\geq$  F2), се препоръчва продължително ( $> 18$  месеца) лечение с пегилиран интерферон (PEG-IFN), в комбинация с TDF-базирана антиретровирусна терапия. Ефикасността на лечението трябва да се мониторира с тестове за количествено измерване на HBV-DNA и HDV-RNA, по възможност с последваща оценка на чернодробната фиброза. На пациенти с положителни anti-HCV антитела и откриваема HCV-RNA се предлага лечение за HCV ко-инфекцията. Идеалните крайни цели на лечението за хепатит D са трайно отрицателна HDV-RNA и anti-HBs сероконверсия, но те се постигат сравнително рядко. По-реалистично е постигането на хистологичната ремисия на чернодробното заболяване.

#### **6.5. Диагностициране и мониториране на HCV ко-инфекция.**

- 6.5.1. След установяване на антитела срещу HCV, трябва да се извърши количествено изследване на HCV-RNA.
- 6.5.2. Четири и 12 седмици след диагностициране на остра HCV инфекция, изследването за HCV-RNA се повтаря за преценка на терапевтично поведение.

- 6.5.3.** При хронична HCV инфекция е необходимо е да се направи оценка на придружаващите причини за чернодробно увреждане и/или извънчернодробна HCV болест. Прави се оценка на алкохолната консумация, възможни придружаващи заболявания – сърдечно-съдови, бъбречни, автоимунни, генетични или метаболитни чернодробни заболявания (напр. генетична хемохроматоза, захарен диабет или затлъстяване) и лекарствено-индуцирана хепатотоксичност.
- 6.5.4.** Оценката на степента на чернодробно увреждане включва: стадиране на фиброзата (FibroScan, чернодробна биопсия или серумни маркери за фиброза<sup>22</sup>), изследване на пълна кръвна картина, ALT, AST, GGT, ALP, оценка на хемостазата (коагулация, албумин, холинестераза). При данни за цироза се препоръчва ултразвуково изследване на всеки 6 месеца и гастроскопия на всеки 3-4 години, при условия че не са установени варици на хранопровода.
- 6.5.5.** Преди започване на лечение за HCV със свободни от IFN режими следва да се определи генотипът на HCV и да се оценят чернодробната и бъбречната функция на пациента.
- 6.5.6.** По време на лечението със свободни от интерферон (IFN) режими, на всеки 2 седмици се изследват пълна кръвна картина, креатинин и чернодробни ензими.
- 6.5.7.** При пациенти със сигнификантна фиброза ( $\geq$  F2) на всеки 2-4 седмици се изследват пълна кръвна картина, креатинин, чернодробни ензими, билирубин, албумин и INR. HCV-RNA трябва да се проследи през 2-4 седмици, както и накрая на лечението и 12 седмици след приключване на лечението.
- 6.5.8.** По отношение на HIV инфекцията е необходимо да се проследяват броя на CD4 клетките и HIV-VL на всеки 12 седмици.

## **6.6. Лечение на хронична HCV /HIV ко-инфекция**

**6.6.1.** 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 (Табл. 2). Режимите, съдържащи IFN не се препоръчват.

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

**6.6.3.** Повторно тестване за генотип и субтип трябва да бъде извършено на пациенти с предходни тестове от втора генерация или с повишен риск за „суперинфекция“.

**6.6.4.** Протеазните инхибитори за лечение на HCV от първо поколение Vosprevir и Telaprevir (показани само при генотип 1) не са препоръчителни, поради по-висока токсичност.

**6.6.5.** Протеазният инхибитор от второ поколение Simeprevir може да причини хипербилирубинемия и кожна реакция (фотосенсибилизация).

**6.6.6.** Преди да се започне лечението с протеазни инхибитори за HCV трябва внимателно да се преценят възможните лекарствени взаимодействия с терапевтичния

<sup>22</sup> 6.5.10. Серумните маркери за фиброза включват APRI, FIB-4, хиалуронова киселина, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore и други индикатори. По-комплексните тестове Fibrometer, Fibrotest и Hepascore са по-точни предиктори за чернодробна фиброза отколкото биохимичните тестове APRI, FIB-4 или Forns.

режим за HIV.

**6.6.7.** Ако първият курс на лечение с DAAs е бил неефективен, последващото лечение трябва да включва поне два препарата от активни класове, според теста за резистентност, като поне единият е с висока генетична бариера към развитие на резистентност, да бъде по-продължително и да се добави Ribavirin (RBV).

**6.6.8.** При пациенти с декомпенсирана цироза се препоръчва режимът SOF/VEL без протеазни инхибитори, в комбинация с RBV, за 24 седмици.

**6.6.9.** Преди повторна терапия за HCV трябва да се направи отново тест за резистентност (само в гена с предишни мутации RAS (resistance associated substitutions)).

**6.6.10.** По-краткотрайно лечение (8 седмици при нециротици и 12 седмици при компенсирани цироза) без RBV може да бъде приложено при пациенти, които не са лекувани до момента с NS5A инхибитори и не са инфектирани с генотип 3 на HCV; всички останали трябва да бъдат лекувани поне 16 седмици.

**6.6.11.** Добавяне на SOF към GLE/PIB трябва да бъде обсъдено при пациенти, лекувани с NS3 и NS5A инхибитори, според тестовете за резистентност. Ако е налична комбинацията SOF/VEL/VOX, трябва да бъде прилагана за 12 седмици без RBV при всички пациенти без декомпенсирана цироза.

**6.6.12.** Първичната цел на лечението на HCV е постигане на неоткриваема HCV-RNA на 12-та седмица след края на терапията (оценката се извършва с високочувствителни молекулярни тестове) или неоткриваем HCV core антиген, ако горните не са налични

## VII. ПОКРИВНИ ИНФЕКЦИИ

### Използвани съкращения:

E - 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

Мl – Milliliter / милилитър

Мln – 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 бета-

хемолитичния стрептокок от група А чрез проникването му през драскотини или контаминиращия 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 – хемолизата е пълна хемолиза. Освен това стрептококите произвеждат и други субстанции като токсини и ензими (стрептокиназа, хиалуронидаза), протеини М и F. На базата на М – протеина се извършва щамовото типичане 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 локализира 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 клинично – 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 клиничко – 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.

Алтернативни препарати.

- 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 – Azithromycin 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;
- висок фебрилитет, силно изпотяване, гърчова симптоматика

Етиологичното лечение на тетануса включва: хиперимунен антитетаничен човешки имуноглобулин в дози 6000 до 10000 Е мускулно;

При липса на горепосочения – антитоксичен противотетаничен хетероложен (конски) серум в дози от 100 до 200000 Е мускулно по метода на Безредка - еднократно или неколккратно, в зависимост от състоянието на болния (има ефект в първите 6 дни от началото на заболяването). При много тежко болни може да се приложи и интравенозно и интратекално, с вземане на всички мерки за предпазване от анафилактичен шок. Тетаничен токсид по схемата на Моларет – на 1-ви, 3-ти, 7-ми и 20-ти ден от началото по 0,5 мл, подкожно или мускулно и след 3 месеца реимунизация.

Антибиотици – пеницилини 7 – 10 дни.

Алтернативен препарат – Цефалоспорици II – III ред 7 – 10 дни.

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 - 0,5мл, 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 остро заразно заболяване, което се характеризира с тежка интоксикация. Болестта е зооноза, която се разпространява главно от трупове на заразени и умрели домашни и диви животни. По хората се разпространява чрез контакт със заразени животни, заразена почва, месо и предмети, имали досег с трупа.

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, наличие 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

- бодежи в гърдите, задух, кашлица с кървави храчки, обща интоксикация, развитие на ОДН
- септично състояние с полиорганно засягане и хемодинамичен срив

Етиологичното лечение на антракса включва: - противоантраксен антибактериален хетероложен серум – в доза 50-100-150 мл по метода на Безредка; - антибиотици – пеницилини – 7 – 10 до 15 дни. Алтернативен препарат – хинолони, тетрациклини.

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.

## **6. Бяс**

Бяст е остра заразна болест, която засяга бозайниците и човека. Заболяването се предава 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 заразяният не се ваксинира с противобясна ваксина по строго определена схема, настъпва мъчителна смърт. Причинителят на заболяването е вирус, който впоследствие 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 хапане. Причинители на заразата са и прилепи.

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

- Данни за ухапване от бозайник или слюноотделяне на неваксинирано животно в повърхностна рана.
- Променливо поведение, вкл. Свръхвъзбудимост, сменяща се с депресия, промени в апетита.
- Агресивност, липса на страх, хидрофобия, стремеж към движение напред, спазми или парализи на глътката, повишено слюноотделяне.
- Остра парализа, започваща от главата, прогресираща към горните крайници и обхващаща цялото тяло.

Етиологично лечение при доказан случай на бяс няма. Затова е важно непосредствено след контакт с животно, подозрително за бяс, да се следват следват следните принципи:

I категория - пипане или хранене на животно, облизване от животно на интактна кожа. Не се предприема профилактични стъпки.

II категория – одраскване със зъби, леко ухапване, драскотина без кървене на раната

Незабавно ваксиниране и третиране на раната.

III категория – единично или множествени ухапвания, облизване по наранена кожа, попадане на слюнка от животното по лигавиците, контакт с прилепи. Следва незабавно ваксиниране, третиране на раната и прилагане на антирабичен имуноглобулин.

Рискът при II и III категория се увеличава при непредизвикано ухапване, при животни, за които се знае, че са резервоар на вируса, животното има агресивно/съмнително поведение, животното не е ваксинирано.

Раната се третира веднага, дори ако пациентът се появи дълго след експозицията и включва – измиване на раната под течаща вода със или без сапун в продължение на 15 минути, дезинфекция с детергент, етанол (700 мл/л), йод (тинктура или воден разтвор) или друга субстанция с вирусцидна активност. Кървенето на мястото на ухапване е индикация за тежка експозиция и трябва да се инфилтрира с човешки или конски имуноглобулин срещу бяс в дозировка 20 IU/kg за човешки имуноглобулин (HRIG) или 40 IU/kg за конски имуноглобулин (ERIG). Ако имуноглобулин не е наличен веднага, той може да се приложи до не повече от 7 дни след първата доза ваксина.

Допълнително, при необходимост, могат да се приложат антибиотици и профилактика за тетанус с токсид. Контраиндикация за приложение на имуноглобулин и ваксина няма, вкл. при бременни жени и деца.

Ваксинопрофилактиката се провежда при пациенти категория II и III интрамускулно в делтовидния мускул при възрастни и деца над 2 годишна възраст. При по-малки деца се прилага антеролатерално в бедрото. Ваксината не се прилага в глутеалната област. Профилактиката се извършва по една от следните схеми:

- Режим с 5 дози: една доза ваксина на дни 0, 3, 7, 14 и 28.
- Режим 2-1-1 с две дози на ден 0 (лява и дясна ръка), следвани от по една доза на дни 7 и 21.
- Интрадермален режим 2-2-2-0-2 с две дози на дни 0, 3, 7 и 28. Интрадермалното приложение на ваксината изисква намаляване на дозата на ваксината до 0.1 мл и се прилага единствено, където има ниска наличност на ваксината. В такъв случай ваксината води до видимо и палпируемо надигане на кожата. В случай на непланирано подкожно или интрамускулно приложение на ваксината, трябва да се приложи нова доза.

Патогенетично лечение включва седиране на болния; мускулна релаксация, поддържане на водно-солевата обмяна, корекция на хипокалиемията, оксигенация. Въпреки това леталният изход на клинично проявена инфекция е почти сигурен. Именно затова усилията трябва да бъдат насочени към пре- и пост-експозиционна профилактика и обучение на населението.

**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.*