

ПРОЕКТ
КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ
ТУЛАРЕМИЯ

Р. Комитова, К. Плочев, П. Петров, Р. Ненова
консултант - И. Диков

Определение, класификация

Туларемията е рядко срещана, но потенциално фатална зооноза. Причинява се от облигатния вътреклетъчен бактерия *Francisella tularensis*. Туларемията е една от малкото инфекциозни болести с множествени механизми на предаване. Клиничната картина е изключително разнообразна и се определя от начина на заразяване, инфектиращата доза и вирулентността на *Fr. tularensis*.

Туларемията е описана за пръв път през 1911 г. като заболяване при лалугерите, подобно на чума. През 1921 г. Е. Francis описва болестта при хората. *Francisella tularensis* е Грам-отрицателен плеоморфен кокобацил. За хората са патогенни 2 биовара, които се различават по вирулентност, биохимични и епидемиологични фактори:

Fr. tularensis биовар tularensis (тип А):

- Силно вирулентен; инфектиращата доза за човек е изключително малка - 10 бактерии при подкожно инжектиране могат да доведат до заболяване,
- Тежка клиника - без лечение леталитетът е средно 8% (5-15%). Независимо от това заболяването не се предава от човек на човек;
- Основен биовар в Северна Америка;
- Почти винаги се свързва със зайци.

Fr. tularensis биовар holarctica (тип В):

- По-слабо вирулентен;
- Основен биовар, който се изолира в Европа;
- Най-често се свързва с гризачи и човек се заразява при директен контакт с тях, прием на замърсена храна или вода;
- Предизвиква по-леко заболяване, често със субклинично протичане.

Клинични форми, класификация

Клиничната картина е много разнообразна. Инкубационният период обикновено е 3-5 дни. Различават се следните клинични форми (виж. табл.1):

- Улцерогландуларна
- Гландуларна
- Окулогландуларна
- Орофарингеална
- Пневмонична (белодробна)
- Тифоидна

За всичките форми е характерно остро начало с температура, втрисане, главоболие, болки в гърлото и често суха кашлица, дори при липса на белодробно засягане. По-нататък клиниката се определя от начина на попадане на патогена и биовара *Fr. tularensis*, като много характерен белег е изразеният локализиран лимфондулит. При всяка форма може да се наблюдава хематогенно дисеминиране на *Fr. tularensis*.

Улцерогландуларна форма е доминиращата форма (70-80% от случаите). Изявява се с :

- **Кожната лезия**

- представлява папула, която след 2-3 дни улцерира, персистира с месеци, оздравява с цикатрикс.

- обикновено е локализирана по долните крайници; дланите и пръстите на ръцете

- **Регионарен лимфонулит**

- локализация – ингвинални, феморални; епитрохантерни лимфни възли

- характеристика - значителни размери, персистира с месеци, супурация в 30%

При glandуларната форма (честота 5-10%) локалната лезия липсва или е много малка и остава незабелязана.

Окулогландуларна форма - рядка , среща се при 1-4% от случаите:

- едностранен конюнктивит, оток на клепачите, фотофобия

- болезнен цервикален или преаурикуларен лимфонулит

Орофарингеалната форма е друга рядка форма (честота 25%). Проявява се със:

- стоматит или фарингит (със или без наледи по тонзилите)

- увеличени регионарни (шийни) лимфни възли. Някои автори описват и чревна форма, която не се среща в западната литература. Тя се изявява с коремни болки, гадене, повръщане, диария, гастроинтестинални кръвоизливи.

Пневмонична форма. Разграничават се:

- Първична - при инхалирането на *Fr. tularensis*

- Вторична, по-честа - след хематогенна дисеминация на *Francisella tularensis* при другите форми – в 10-15% при улцерогландуларната и 50% при тифоидната форма.

Белодробната туларемия от двата биовара има определена разлика в тежестта на протичането:

- от тип А е с леталитет 30-60% без антибиотично лечение

- от тип В е по-леко заболяване. Около 30 % от болелите нямат

оплаквания или физикални данни за респираторно заболяване, докато графията на

белите дробове визуализира инфилтративни изменения

Клиниката на атипична

пневмония или фебрилно състояние без органична патология, анамнезата за експонация

към зайци или мишки или обитаването на ендемичен район са достатъчно основание за

клиничната диагнозата.

Тифоидна форма (честота 10-15%) – протича като неспецифично остро грипоподобно заболяване, често с диария и повръщане, миалгия, артралгия, главоболие. Няма клинични белези на инокулация или локализация на инфекцията. Трудно се диагностицира.

Други по-редки клинични прояви – перикардит, хепатит, менингит, ендокардит, остеомиелит, обриви (в 3% до 25% от случаите).

Туларемия и биотероризъм Поради високата й вирулентност *Fr. tularensis*, се счита като потенциал за биологично оръжие. Предполага се, че епидемиите от туларемия в бившия Съветски съюз и Германия по време на Втората световна война са резултат на биотероризъм. Независимо че болният от туларемия не е заразен, при аерозолно разпространение на *Fr. tularensis*, може да настъпи масово заразяване на хора. Затова при взрив от атипична пневмония с туларемийна етиология в неендемични райони (градски) трябва да се мисли за биотерористична атака.

Усложнения

- Супурации на лимфните възли – наблюдават се при 25% от случаите с улцерогландуларна форма
- Дисеминация и развитие на сепсис. Всяка форма може да се усложни със сепсис. В началната му фаза има неспецифични прояви като температура, коремни болки, диария и повръщане. При прогресиране се стига до септичен шок, ДИК, хеморагии, остър респираторен дис-стрес синдром, помрачаване на съзнанието и кома.

В диференциалнодиагностично отношение трябва да се имат предвид много заболявания (таблица 2).

Таблица 1.Клинични форми на туларемия

<i>Улцерогландуларна</i>	• кожна язва с регионарен лимфонулит • най-честата форма
<i>Гландуларна</i>	• регионарен лимфонулит • без кожна язва
<i>Окулогландуларна</i>	• конюнктивит с преаурикуларен лимфонулит • нодули и язвичка на палпебралната конюнктива
<i>Орофарингеална</i>	• стоматит, фарингит или тонзилит • шиен лимфонулит
<i>Тифоидна</i>	• фебрилно състояние без органна патология • възможно вторично белодробно ангажиране
<i>Белодробна</i>	• най-тежката и летална форма • може да се изяви като неповлияваща се от лечението пневмония

Честота, географско разпространение и социална значимост в България

Туларемията е разпространена ендемично в редица страни на Северното полукълбо.

Туларемията в България

През 1952 г., С.Рангачев описва клиниката при шест болни но микробиологични изследвания не са правени. През 1960/61 г. Н. Готев, М. Съмналиев и Н. Жечева съобщават за 4-ма заболели в резервата “Сребърна”, Силистра.

В следващите близо 40 години (до 1997 г.) не се регистрират заболявания.

Туларемията „възкръсва,, през 1997 г., като се формира ново огнище на територията на Пернишка и Софийска област – в района на Сливница и Алдомировци. Единични случаи има в Северозападна България – Видин, Монтана и Враца. Броят на регистрираните заболели за периода 1998/2003 е 262. За 2004 г.официално регистрираните са 16, като за пръв път е диагностициран случай в Добринище, Благоевградска област.

През края на ноември е съобщен случай от София - кв. Суходол, а през декември - от Пловдивско

Fr. tularensis е изолирана от кладенчова вода в с.Мещица, което предполага, че заразяването е станало алиментарно. Налице са редица благоприятстващи разрастването на туларемията фактори, свързани с промените в селското стопанство: големи площи необработваеми земеделски земи, развитие на частно животновъдство при примитивни домашни условия, много мишевидни гризачи в домакинствата. Интересно е да се отбележат по същото време епидемичните взривове в Сърбия, Косово и Испания.

Клинична характеристика на туларемията в България

- Основна клинична форма е орофарингеалната. Единични са случаите на очно-жлезна и тифоидна форма, редки – на белодробната.
- Токсикоинфекциозният синдром е умерено до леко изразен, което е повод за чест отказ от болнично лечение.
- Лимфонулитът обикновено персистира дълго, с месеци. До голяма степен това е свързано с късно поставената диагнозата и забавеното адекватно антибиотично лечение.
- Основният механизъм на заразяване е фекално-оралният.
- За първи път *Fr. tularensis* е култивирана от човек.

Лабораторни изследвания

1. Задължителен минимум – ПКК, СУЕ, урина, аминотрансферази. При около 50% от случаите има отклонение поне на 1 тест, отразяващ чернодробната функция.
2. Допълнителни изследвания – графия на бял дроб , ЕКГ
3. Микробиологична диагноза

Извършва се в Националната Референтна лаборатория по ООБИ, НЦЗПБ

- Серологични методи – с основно значение за диагнозата.

Използват се основно 2 реакции – степенна аглутинация и РНХА:

– Степенна аглутинация – най- точния метод за серологична диагностика на туларемията. Диагностичен титър 1 : 80.

– РНХА – по-чувствителна, т. е. позитивира се по-рано от степенната аглутинация, но е по – неспецифична от нея. Диагностичен титър 1 : 800.

Обикновено двете реакции се правят едновременно.

Серумните антитела обикновено не достигат диагностични нива преди 10-ия- 14-ия ден, затова при изследване до 7-ия ден често се получават псевдоотрицателни резултати. Показателна е сероконверсията или нарастване на титъра на антителата в динамика в 2 серумни проби през 2-3 седмици. Антителата достигат максимални нива на 4-та-8-та седмица и могат да персистират с години. Тази особеност трябва да се има в предвид при интерпретация на резултатите на лица от ендемични зони. Теоретично възможни са кръстосани положителни реакции с *Brucella spp.*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Legionella*, които на практика не създават особени диагностични проблеми.

Следващите методи се използват главно с изследователска цел:

- Културелни

методи

За изолиране на *Fr. tularensis* се използват следните клинични материали:

- от болни - пунктати от лимфни възли, гной от окоото, материал от кожна язва, от носоглътката и кръв.
- от външна среда – вода, хранителни продукти, кърлежи, трупове на гризачи и членестоноги.

Методи за изследване :

- патогенност за животни. От лабораторните животни най - чувствителни са морските свинчета и белите мишки.

- Чрез посев на материали върху подходящи хранителни среди – обикновено тиогликолатна среда и/или средата на Мак Кой. Поради високата инфекциозност културелните методи се работят при трето ниво на безопасност.

- Микроскопско изследване :

Чрез препарати по Грам и ИФМ – ИФМ е много по-чувствителен от обикновената микроскопия и е особено ценен като експресен метод.

- Генетични методи :

Все по- широко навлизат в диагностиката на туларемията, но още не са приети като рутинни методи.

Обикновено биопсия на лимфен възел не се налага за поставяне на диагнозата.

Хистологичната находка се определя от стадия на болестта. В ранните стадии се визуализират фокални некрози, заобиколени от неутрофили и макрофаги, по-късно некротичните участъци са заобиколени от епителоидни клетки и лимфоцити. Картината е подобна на други заболявания с грануломатозен характер като туберкулоза и саркоидоза. Кожно-алергичните проби определят клетъчно-медиацията на имунитета. Те са чувствителни и специфични, позитивират се още през първата седмица. Китовете за такива проби няма в търговски вид.

Лечение

Антибиотици **средство на избор** са аминогликозидите **стрептомицин и гентамицин** в продължение на 10 дни. Те са бактерицидни и при тях рядко се наблюдават релапси. Дозировката на **стрептомицина** при възрастни е 1г/24 часа двукратно мускулно (7,5 - 10 мг/кг). При деца тя е 30 мг/кг 2х, като при клиничен ефект след 3-5 дни може да се намали на 10-15 мг/кг.

Напоследък се предпочита **гентамицинът**, който може да се използва и венозно.

Дозата при възрастни е 5 мг/кг 1-2х, при деца - 2,5 мг/кг 3х. Когато лечението започне до 7-ия ден от началото на заболяването, температурата се понижава или спада след 2-3 дни, докато кожните лезии и лимфоганглиите се повлияват след 1-2 седмици.

Други антимикробни препарати

Тетрациклините (доксиклин 2х100 мг) и **хлорамфеникол** (50-100 мг/кг 4х) в курс от 14-21 дни. При употребата на тези препарати по-често се отбелязва терапевтичен неуспех и релапси. Релапсите са в резултат на запазване на микроорганизми вътреклетъчно и по-често се свързват с бактериостатични препарати като тетрациклини и хлорамфеникол. По-тези причини те все по-рядко се препоръчват напоследък. Флуорираните хинолони са кандидати за ефективна алтернатива в срок от 10 дни. Независимо че няма мащабни проучвания, съобщават се добри резултати от лечение с ципрофлоксацин при възрастни и деца. Рискът от артропатия, описан при опитни животни, днес се приема за минимален. При възрастни се прилага в доза 400 мг 2х венозно.

При тежки случаи може да се комбинират 2 препарата, напр. аминогликозиди и флуорохинолони. При пациенти със стартова парентерална терапия с хлорамфеникол, доксиклин и ципрофлоксацин, след клинично подобрене, може да се продължи с перорални форми. Макролидите и бета-лактамите не се препоръчват. Независимо че *in vitro* *Fr. tularensis* е чувствителна на цефтриаксон, клиничните проучвания за показали терапевтичен неуспех.

Друго лечение

Инцизия при флуктуация на лимфните възли, но задължително на фона на предхождащо антибиотично лечение. След клиничното оздравяване често настъпват релапси. Те са резултат на непълноценно лечение, а не на антимикробна резистентност и затова могат да се лекуват с нов курс от същите антимикробни препарати.

Таблица 2. Диференциална диагноза на клинично изявената туларемия

Манифестация	Заболяване (Причинител)
<i>Улцерогландуларна</i>	Антракс CSD* (<i>Bartonella henselae</i>)
<i>Гландуларна</i>	TIBOLA(<i>R. slovaca</i>) HSV инфекция LGV** (<i>Chl. trachomatis</i>) Други микобактериални инфекции Чума Пиогенна бактериална инфекция Rat-bite fever (<i>Strept.moniliformis</i> , <i>Sp.minor</i>) Споротрихоза Сифилис Токсоплазмоза туберкулоза
<i>Окулогландуларна</i>	CSD (<i>Bartonella henselae</i>) HSV инфекция Пиогенна бактериална инфекция Сифилис
<i>Орофарингеална</i>	Актиномикоза Дифтерия Некротизиращ шиен лимфодулит Инфекциозна мононуклеоза Лимфом Стрептококова ангина Тонзилофарингит Туберкулоза
<i>Тифоидна</i>	Остър гастроентероколит Антракс Бруцелоза Ендокардит Легионелоза Малария Q-треска Рикетсиоза Коремн тиф
<i>Белодробна</i>	Антракс Бруцелоза Легионелоза

	Микоплазмена пневмония Пситакоза Q-треска Туберкулоза
--	--

* *CSD*- болест на котешкото одраскване

** *LGV*-венерическа лимфогранулома

Литература

1. Диков И. Туларемията-“нова” инфекциозна болест за нашата страна. Медицински преглед.бИнфекциозни заболявания 2002;XXXIII:3-15
2. Bossi P et al. Bichat guidelines for the clinical manifestation of tularemia and bioterrorism-related tularemia Euro Surveillance 2004
3. Brouqui P, Baceller F, Baranton et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:1108-1132
4. Cronquist SD. Tularemia:the disease and the weapon. Dermat clin 2004;22:313-320
5. Denis D et al. Tularemia as a biological weapon. JAMA 2001;285:2763-2773
6. Edlow J. Tularemia. www.Emedicine.com
7. Ellis J, Oyston P, Geen M et al. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002;15:631-64
8. Migala A. Tularemia. www.emedicine.com
9. Tarnvik A, Berglund L. Tularemia. Eur Respir J 2003, 21:361-373

Забележка До края на 2005 г. ще бъде публикувано ръководство на СЗО за поведение при туларемия, с което консенсусът ще бъде съобразен.

ПРОЕКТ ЗА КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ

СРЕДИЗЕМНОМОРСКАТА ПЕТНИСТА ТРЕСКА / МАРСИЛСКА ТРЕСКА / Н. Попиванова¹, М. Ненова², И. Балтаджиев¹, М. Господинова², Е Александров³, Б. Камаринчев³

1. Катедра и Клиника по инфекциозни болести – МУ и УМБАЛ гр. Пловдив
2. Катедра и клиника по инфекциозни болести – МУ и УМБАЛ гр. Варна
3. Национална референтна лаборатория по рикетсиози, ВМА гр. София

Определение. Марсилската треска е остра кърлежова рикетсиоза, протичаща с тоksiинфекциозен синдром, характерен папулозен обрив и патогномоничен есхар - tache noire.

Причинителят на заболяването е *Rickettsia conorii*, дребен Грам (-) кокобацил, представител на групата рикетсии, предизвикващи Кърлежовите петнисти трески (КПТ).

Епидемиология. Преносител и резервоар на рикетсиите е кучешкият кърлеж – *Rhipicephalus sanguineus*. Той предава рикетсията трансвариално на поколенията си. Възможни са и други резервоари в природата, както и други кърлежи-вектори. Кучето е посредник между кърлежа и човека. Човек, вмъкнал се във веригата кърлеж-куче-

кърлеж-човек, е крайно звено в нея и не може да разпространява болестта. Заразяването става по трансмисивен път чрез ухапване от кърлежа и инокулиране на рикетсиите в раничката. Възможно е това да стане и през конюнктивата при разтъркване със замърсени пръсти. Сезонността е лятна с начало април-май, връх през юли-август, стихване през есента.

Разпространение. Марсилската треска е разпространена предимно в страните по Средиземноморието, но се наблюдава до най-далечния Ориент, в Африка и в Австралия. В България заболяването за първи път е описано през 1948 г. от изтъкнатия преподавател в Пловдивския висш медицински институт и световноизвестен учен проф. И. Вапцаров. От тогава до 1971 г. са описани сравнително малко на брой случаи (240 за цялата страна, Сербезов 2003 г.), предимно леки и с доброкачествено протичане. След повече от 20 годишно отсъствие, в средата на 90-те години на XX век в България се появи нова вълна от Марсилска треска. Заболяването обхваща ендемичните региони по поречието на река Марица и крайбрежието на Черно море (Стара Загора, Пазарджик, Пловдив, Хасково, Ямбол, Бургас, Варна и др.) За около 15 години 1994-2009 в тези градове заболяха стотици и хиляди хора, и разпространението на болестта продължава.

Патогенеза. Инуколираните в убождната раничка рикетсии, по лимфен и кръвен път достигат и се внедряват в ендотелните клетки на околните капиляри и веноули. В мястото на ухапването се развива локален възпалителен процес. В центъра се оформя малко мехурче, което много бързо се разявява и покрива с черна коричка. По такъв начин се формира първичният афект, наречен *tache noire de Piegé* (черно петно). От него чрез биопсия е възможно да се изолира *R.sonorii*. Самата рикетсия се прикрепя към ендотелната клетка посредством лиганд-рецепторно взаимодействие, а пенетрира в нея чрез индуцирана фагоцитоза. Попаднала в ендотелната клетка, *R.sonorii* се освобождава от фагозомата и се придвижва от клетка в клетка още преди да е настъпил лизис на засегнатия ендотел. Към края на инкубационния период *R.sonorii* преодолява местната бариера и тази на регионалните лимфни възли и навлиза в кръвта - осъществява се т. н. "интраендотелноклетъчна рикетсемия". С кръвното русло патогенът достига до всички органи и системи, инвазирайки ендотела на капиляри, прекапиляри, веноули. Разрушаването на ендотелните клетки се осъществява под влияние на протеазна и фосфолипазна активност. С оголването на силно тромбогенния субендотелен слой, настъпва състояние на хиперкоагулация: образуват се пристенни репарирани или обтуриращи тромби, консумират се тромбоцити и други формени елементи и фибриноген, като в най-тежките случаи, макар и твърде рядко, може да се стигне до ДИК.

Имуногенеза. Човешкият организъм отговаря с образуване на антитела. В началото нараства титърът на IgM, а впоследствие нарастват IgG антителата, които се задържат с години. Обикновено повторни заболявания не настъпват. В отговор на рикетсийните повърхностно-мембранни антигени и в резултат на дифузната ендотелна увреда имунокомпетентният организъм синтезира комплекс от проинфламаторни и регулаторни цитокини: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, INF- γ и TNF- α , чието отделяне и сложни взаимоотношения съпътстват генерализирания васкулит и допринасят за оздравителния процес.

Хистоморфологията отразява директната рикетсийна инвазия на малките кръвоносни съдове в много органи и системи. Характерните хистопатологични промени в мястото на първичния афект се състоят от епидермална улцерация, хиперплазия на ендотела и

периваскуларни инфилтрати в дермата. В местата на денудирания ендотел се образуват тромбоцитно-фибринови тромбози, които предизвикват частична и по-рядко - цялостна оклузия на лумена. Тромбозите са обратими и в оздравителната фаза лизират напълно. Тези изменения са придружени от периваскуларен възпалителен процес - струпване на полиморфонуклеари и моноцити, а впоследствие - лимфоцити, макрофаги и плазматични клетки.

Клинична картина: Най-честият инкубационен период е около 4-7 дни.

Първичен афект – *tache noire*: Образува се 2-3 дни преди болестните прояви. Представлява ограничен кожен еритем с малко връхче или везикулка в центъра. Постепенно се уплътнява до неголям кръгловат инфилтрат с неравни краища, а в средата му се оформя некроза, която се покрива с черна коричка. Може да се придружава от регионален лимфаденит. *Tache noire* се открива при внимателно търсене по нежните места на тялото - в аксилите, под гърдите, между бедрата, по корема и страничните части на гръдния кош, по половите органи, по крайниците и главата, включително в окосмената част. Най-често е единичен, но са възможни две, три и повече есхара едновременно. Не се открива при всички болни. Може да се намери при внимателно търсене в около 77% - 87% от заболялите (Пловдив-Варна). В част от случаите входна врата може да бъде конюнктивата (разтъркване на очите със замърсени пръсти, пръскане на частици от кърлежа при размачкване). В такъв случай се явява силна едностранна или двустранна инекция, екхимоза, клепачите са оточни, има регионален предущен лимфаденит.

Токсикоинфекциозен синдром: Характеризира се с внезапна поява на студени тръпки, втрисане и бързо повишаване на температурата до 39°-40°C., мъчителни болки в мускулите и ставите, скованост, отпадналост, безапетитие, главоболие, болки в очните ябълки. Температурата - *continua* или *remittens*, се задържа висока през целия предобивен стадий, който продължава 3-5 дни. Болните са значително интоксикирани, но в съзнание, рядко при малки деца може да има гърчове. Пациентите имат зачервено лице, инекция на конюнктивите и зачервено гърло - прояви на кранио-фарингеалния синдром, характерен за всички рикетсиози.

Обрив: Появява се 3-5 дни след началните симптоми, при висока температура и значителни токсикоинфекциозни прояви. Екзантемът при марсилската треска е много характерен - пъпчест, от където е и името на самата болест - *Fièvre boutonneuse*. Ефлоресценциите са макуло-папулозни или папулозни, розово-червени, разположени самостоятелно сред непроменената кожа, не конфлуират помежду си. При възрастни хора и при по-тежки случаи обривните елементи, особено разположените по долните крайници, могат да са хеморагични. Обривът не винаги е многоброен, но е пръснат с известна центрофугалност: рядко обхваща лицето, но почти винаги - крайниците, включително дланите и стъпалата. При един и същ болен, обривните единици са с различна големина и различна изпъкналост. Обривът не е едновременно - възможни са няколко последователни еруптивни тласъка с къс интервал помежду им, което реализира една пъстровата ерупция от по-избледнели и по-свежи, по-плоски и по-изпъкнали обривни единици едновременно върху един и същи кожен участък.

Развитие: Често се установява хепатоспленомегалия. Понякога се отбелязва релативна брадикардия. Артериалното кръвно налягане се понижава умерено. Артралгиите могат да бъдат продължителни и много интензивни. Някои болни съобщават за особена скованост на крайниците, която затруднява движенията им. развитието на заболяването

се влияе от навреме започналото и адекватно лечение. При липсата му температура персистира поне две седмици или повече. Токсифекциозните симптоми се задържат дълго и са съпроводени с редица органични прояви. При подходяща антибиотична терапия повлияването е много бързо: температурата спада за 1-3 дни и след кратък субфебрилитет изчезва напълно, токсифекциозните прояви преминават бързо. Обривът е в разцвет 3-4 дни, след което бавно потъмнява, завяхва, приема жълто-кафеникав цвят и изчезва без залющване или следи.

Органични увреди: Поради дифузността на васкулита много органи и системи се въвличат в болестния процес и утежняват класическата картина на болестта.

Бели дробове: Интерстициалните периваскуларни инфилтрати са с характерен рентгенов образ: ивици изхождащи от хилусите като „ветрило” или “четка на художник”. Клинически се проявяват с кашлица, хрипова находка, промени в перкуторния тон, рядко - с неголеми изливи.

Миокард: Най-честите прояви са артериална хипотония, тахикардия или релативна брадикардия. При част от по-тежко болните могат да се отчетат глуховати тонове или аритмия. ЕКГ данните са съвместими с миокарден интерстициален възпалителен процес.

Черен дроб: Хистологично се откриват фокални хепатоцелуларни некрози и неголеми струпвания от кългноклетъчни елементи. Хепато- или хепатоспленомегалията е често явление. Възможен е рикетсиозен хепатит с жълтеница и умерено повишена аминотрансферазна активност в серума. Иктерът е умерено изразен. Еволюцията е благоприятна.

Бъбреци: Настъпва мултифокален периваскуларен интерстициален нефрит. При част от по-тежко болните се повишават серумните стойности на уреята и креатинина. Може да се наблюдава олигурия и да се стигне до остра бъбречна недостатъчност.

Гастро-интестинален тракт: Рядко може да има бързопреходна диария, болка в корема. Наблюдавани са хематемеза и/или мелена от образувани суперфициални ерозии по стомашната лигавица. Доказани фиброгастроскопски са повърхностни ерозии на стомашната лигавица при болни с марсилска треска, както и кръвоизливи от стомашно-чревния тракт.

ЦНС: В разгара на токсифекциозния синдром болните са сомнолентни, апатични, някои са със замъглено съзнание - т.н. “тифозно състояние”. МРС е застъпен в по-тежките случаи, серозен менингит се развива в по-рядко, а при единични болни - картина на менингоенцефалит. Възможни са периферни неврити, увреда на ЧМН или демиелинизираща полиневропатия.

Параклиника: В хемограмата най-често има нормоцитоза, но може да се установи и левкопения или невисока левкоцитоза. Налице е олевяване с неутрофилия и повишен процент пръчкоядрени клетки. Повечето болни имат умерена тромбоцитопения, а по-изразена (под $100 \times 10^9/L$) е характерна за по-тежките случаи. При болни с “малигнени” форми и ДИК тромбоцитопенията може да достигне много ниски стойности (под $20 \times 10^9/L$).

Биохимични показатели. ALT и AST повишават активността си в серума 2-3 пъти, а по-рядко - над 5 пъти. При част от тежко болните уреята и креатининът завишават серумните си стойности по екстраренални причини или при бъбречно засягане. Често се установява хипонатриемия и хипокалциемия поради повишен съдов пермеабилитет и бъбречна увреда.

Ликворът при рикетсийния менингит е бистър, с невисока лимфоцитна плеоцитоза. Може да се наблюдава смесена сегментоядрена и мононуклеарна плеоцитоза. Ликворният белтък е в норма или увеличен под 1 g/L, а ликворната захар - леко намалена или непроменена.

Усложнения:

- Освен чисто рикетсийния пневмонит могат да се наблюдават усложнения от вторична бактериална инфекция: бронхопневмонии, отити, синусити и др. При много тежки случаи е описан респираторен дистрес синдром.
- Поради тромбоваскуларните процеси могат да настъпят хеморагии и тромбози в ЦНС с последващи хемиплегии. Срещат се: парализи на черепно-мозъчни нерви или периферни полирадикулоневрити. Описани са явления на перивенозен демиелинизиращ процес в бялото мозъчно вещество и полиневропатия тип Гиле-Баре (Popivanova N, Clin Infect Dis 1998).
- Вследствие на ретинит или тромбоза на a. centralis retinae са наблюдавани преходни визуални смущения. Описани са слухови и вестибуларни нарушения от тромбоваскуларно естество. Съобщени са флебити на долните крайници, възможно е тромбозиране на дълбоките вени.
- Хеморагии от стомашно-чревния тракт, резултат от изкървяване на новообразувани суперфициални ерозии и язви.
- Полиорганната недостатъчност е смъртоносно усложнение.
- Наблюдавани са автоимунна анемия, криоглобулинемия и др.

Прогноза: Повечето автори ревизираха становището си за единствено доброкачествения ход на това заболяване. Леталитетът се отчита на 2-5%, а сред малигнените форми може да достигне >50%. Прогнозата зависи от навременното и адекватно антибиотично лечение.

Диагноза: Диагнозата на марсилската треска е предимно клиничко-епидемиологична. Тя се базира на клинични симптоми и епидемиологични данни, последвани от серологично потвърждение на скорошна рикетсийна експозиция.

- Диагнозата се потвърждава чрез изследване титъра на антителата срещу *R. conorii* в две серумни проби с 14-20 дневен интервал между тях. Понастоящем индиректният флуоресцентен антителен тест е най-често използваният метод. Реакцията трябва да се провежда в референтни лаборатории за избягване на кръстосани реакции с другите рикетсии от групата КППТ. Титър над 1:20 се счита за диагностичен, но най-добре е да се проследи динамичното му поне четирикратно нарастване. Да се помни, че антитела започват да се образуват към 6-8 ден от заболяването и в първите дни могат да не се открият, което не отхвърля диагнозата. Понякога серологичните данни са трудни за интерпретация, поради широко застъпена кръстосана реактивност на рикетсиите от КППТ. Използва се и ELISA с определяне на IgM и IgG антитела.

- В някои случаи *R. conorii* може да бъде изолирана от кръвта или от кожна биопсия от мястото на есхара. *R. conorii* може да се култивира от кръвни проби на Vero-клетъчни среди, кокоши ембриони, фибробласти и други клетъчни линии, или чрез интраперитонеална инокулация на възрастни мъжки морски свинчета. Не се прави в широката практика.

- PCR или Western blot могат да бъдат използвани за диференциране на *R. conorii* от *R. africae*.

Изоляция на видовете би могло да се предвиди при пациенти с необичайна картина, вкл. тежки случаи или при хора, работещи в области с недефинирани рикетсийни заболявания.

Диференциална диагноза:

- **Трескави състояния:** вирусни хеморагични трески, грип, лептоспироза, Ку-треска, малария, ПТСП, тифусна група рикетсиози, Западно-Нилски енцефалит и др.
- **Обривни заболявания:** морбили, рубеола, скарлатина, варицела, менингококцемия, ентеровирози и др.
- **Алергози.** Погрешното диагностициране на обрива при Марсилската треска за алергичен води до забавяне на лечението и утежняване на болестта.
- **Други заболявания:** менингит, хепатит и др.

ФОРМИ НА ПРОТИЧАНЕ НА МАРСИЛСКАТА ТРЕСКА

- По тежест на клиничните прояви:

- Леки форми (типични или атипични: инапарентни, безобривни, абортивни)
- Средно тежки форми (най-често типични)
- Тежки форми (типични или атипични: протрахирани, усложнени)
- Форми с полиорганна локализация /“малигнени”/ (атипични)

- По проявеност на клиничните симптоми

- Инапарентни форми (леки, атипични)
- Безобривни форми (леки, атипични)
- Форми с обрив (типични и атипични)

- По типизъм на симптомите

- Типични форми (леки, средно тежки, тежки)
- Атипични форми (леки атипични, тежки атипични, малигнени,ТИШ)

- По продължителност на симптомите

- Свърхостри форми (фулминантни - тоksiинфекциозен шок)

- Остри форми (леки, средно тежки, неусложнени тежки форми)
- Протрахирани форми (усложнени тежки и малигнени форми)

• По усложнения

- Неусложнени форми (леки, средно тежки, тежки)
- Усложнени форми (тежки усложнени и малигнени форми)

• По възрастови критерии

- При деца
- При хора в напреднала възраст

Според тежестта на протичане се отличават (по данни на колективите Пловдив-Варна съотв.): леки форми (41,16% - 26%); средно тежки форми (32,79% - 53,10%); тежки, вкл. „малигнени” форми (26,05%-20,90%). Последните са характерни за по-възрастните пациенти, такива с хронични заболявания, алкохолизъм или други причини за имунна супресия.

Представените проценти могат да варират в други области на страната, съобразно възприетите критерии за оценка на тежестта, както и някои регионални особености. Въпреки това, те ясно свидетелстват, че МТ не е леко и безобидно заболяване и със своите почти ¼ тежки и много тежки форми, вкл. смъртни случаи, оправдава заключението на някои автори, че „Марсилската треска има една фалшиво бенигна репутация”.

Децата и младите преморбидно здрави лица боледуват предимно от леки и средно-тежки форми на МТ, като са възможни и някои изключения на много тежко протичане. Разгърнати критерии за класиране формите на МТ по тежест са представени на табл. № 1.

Табл.1 КРИТЕРИИ ЗА ДИФЕРЕНЦИРАНЕ ФОРМИТЕ НА ПРОТИЧАНЕ ПО ТЕЖЕСТ #

Форми	Критерии *
Леки форми	Температура до 38°C - 38.5°C без втрисане и главоболие; умерени миалгии и артралгии; оскъден или необилен макулозен или макуло-папулозен обрив (или без обрив); без съществени отклонения в параклиничните показатели (допускат се умерени промени в ПКК, йонограмата или аминотрансферазите, но без клинично изразени органни увреждания). Тромбоцити $\geq 120 \times 10^9/L$ (допускат се единични изключения с около и над $100 \times 10^9/L$, ако всички останали условия са спазени)**
Средно-тежки форми	Добре изразен токси-инфекциозен синдром; температура 38.5°C-39°C, втрисане, липса или умерено главоболие; средно изразен или обилен макулопапулозен обрив без хеморагична компонента; без клинично изяви органни увреждания. Допуска се R�-грама с бронхитни или перибронхитни изменения, лека хепатомегалия (0.5-1.см). Параклиника:

	умерени левкоцитоза/левкопения, олевяване, ALT/AST повишени 2-4 пъти, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$; Na: около долна граница (136-135 mmol/L); Albumin - около долна граница -35 g/l; урея и креатинин леко над нормата. Комбинацията от поне един клиничен синдром и един лабораторен критерий от изброените определя формата като средно тежка.
Тежки форми	Тежък токсинфекциозен синдром. Температура над 39°C, втрисане, силно главоболие, гадене, повръщане; обилен обрив с хеморагичен характер по долните крайници или изцяло; Клинично изяви увреждания на един орган (бял дроб, черен дроб, бъбрек, миокард, без засягане на ЦНС). Тромбоцити >50 , $<120 \times 10^9/l$, но най-често $\leq 100 \times 10^9/l$; Na <136 mmol/L; Ca <2.12 mmol/l; ALT/AST повишени $>4x$; урея, креатинин - значително над нормалните стойности. Наличието на поне два от изброените лабораторни критерия и поне на един от клиничните синдроми определя формата като тежка.
Форми с полиорганна локализация - "малигнени" форми	Много тежък токсинфекциозен синдром. Температура $\geq 40^\circ C$, втрисане, силно главоболие, гадене, повръщане, тифозно състояние, ступор, кома; обилен хеморагичен обрив. Клинично изяви увреждания на повече от един орган (пневмонит, жълтеница, бъбречна недостатъчност, гастроинтестинална хеморагия, миокардит, засягане на ЦНС); тромбоцити $<50 \times 10^9/l$ или $\leq 100 \times 10^9/l$; Na <130 mmol/L; хипокалциемия, хипоалбуминемия, хипоксемия. Наличието на най-малко два клинични синдрома (вкл. ЦНС) и два лабораторни критерия от посочените по-горе, определя формата като малигнена.

* Нито един критерий, взет самостоятелно, не е меродавен за определяне тежестта на МТ. ** Изключенията в една или друга посока се преценяват в съвкупност с всички останали критерии, преди да се определи към коя форма по тежест на МТ се отнася пациентът.

По Н. Попиванова. Средиземноморска петниста треска (Марсилска треска) 2006.Изд.ВП-Пловдив

АНТИБИОТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МТ

Целта на антибиотичното лечение е да редуцира заболяемостта, да превантира усложненията и при подходящи епидемиологични мерки - да елиминира инфекцията. Пациентите с марсилска треска обикновено се подобряват в 24-48 часа от началото на антибиотичното приложение и отлагането на това подобрене налага ревизия на диагнозата.

- Средство на избор са тетрациклините: doxycycline (100 mg PO на всеки 12h) при всички възрасти над 8 г., при поносимост и липса на противопоказания. (Виж Табл. №1)
Други ефективни антибиотици: 4-флуорохинолони, хлорамфеникол, макролиди и др.
- ciprofloxacin (400 mg IV на всеки 12h или 750 mg PO на всеки 12h); за деца 20-30 mg/kg/d PO, разделени на всеки 12h) - при невъзможност да се приложи

doxycycline, при поносимост и липса на противопоказания, както и при необходимост от I.V. приложение на медикамента (тежки и малигнени форми на МТ);

- levofloxacin (500 mg PO/IV дневно): при невъзможност да се приложи doxycycline, при поносимост и липса на противопоказания, както и при необходимост от I.V. приложение на медикамента. Не се препоръчва при болни под 18 г. възраст.
- chloramphenicol (50-60 mg/kg/d PO разделени на всеки 6h): при невъзможност да се приложат тетрациклини или хинолони, при възрастни, при поносимост и липса на противопоказания. При деца: 50-75 mg/kg/d PO/IV разделени на всеки 6h.
- Макролиди - употребяват се като алтернатива на доксициклин при деца >6 мес. възраст: azithromycin- 500 mg PO/IV еднократно дневно; при деца над 6 мес. 10 mg/kg/d PO/IV; clarithromycin- 500 mg PO 1/2 пъти дн.; деца > 6 м.-10 mg/kg/d PO/IV, разделени на 12h.

Има съобщения за добър ефект от: rifampicin (tubocin), josamycin, macropen, abactal и др. Патогенетично лечение: При тежките форми то се подчинява на законите на реанимацията и поддържане на хомеостазата с всички познати медикаментозни средства и инструментални възможности. ГКС са прилагани в обичайни дози и кратък курс само при тежки и много тежки форми с компликации: тоksiинфекциозен шок, енцефалит, менингоенцефалит, мозъчен оток, др. При ранна и подходяща антибиотична терапия приложението на антикоагуланти не е показано. Понеже ДИК-подобните синдроми се дължат на увредения от рикетсиите ендотел, прилагането на хепарин в тези случаи се счита от някои автори контраиндицирано. При по-късни последици: тромбозите, ретинални артериални оклузии и др. може да се приложат ГКС, както и хепарин.

Профилактика: Няма специфична. Обезкърлежаване на кучета и зелени площи. Предпазни ръкавици и очила при пипане на кърлежи. Репеленти. Здравна просвета.

По-важни литературни източници /азбучен ред/:

1. Балтаджиев И. и кол. Марсилска треска в Пловдивския ендемичен регион – десет години по-късно. Кърлежопреносими инфекциозни болести, 2006,128-138.
2. Ненова М. В: Съвременно състояние на рикетсиозите в света и в България. 2007, 99-113.
3. Пишмишева М. В: Съвременно състояние на рикетсиозите в света и България. 2007,114-23.
4. Попиванова Н. Средиземноморска петниста треска. Изд. „ИК-ВАП” - Пловдив, 2006.
5. Сербезов В, Т. Кантарджиев. Предавани с кърлежи инфекции при човека в България. Сф.2003
6. Alexandrov E, J. Kazar et al. Contemporary state of the rickettsioses in the world and in Bulgaria. edd. Prof. Marin Drinov Academic Publishing House, Sofia 2007.
7. Brouqui P., F. Bacellar, G. Baranton et al.(ESCMID STUDY GROUP REPORT). Guidelines for diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe , Clin.Microbiol. Infect. 2004; 10:1108-1132
8. Gospodinova M., M. Nenova. Mediterranean spotted fever in adults aged over 60 years. Scripta Scientifica Medica, Varna Univ of Med. BG, vol. 35(2003), pp. 91-94.

9. Raoult D. Rickettsioses as a paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 1997;10(4):694-719.
10. Rovery C, Raoult D. Mediterranean spotted fever. Infect Dis Clin North Am. 2008;22(3):515-30.
11. Walker DH, Paddock CD, Dumler JS. Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infection. Med Clin North Am. 2008;92(6):1345-61.

[Най-често използвани антибиотици при лечение на Марсилска треска.doc \(49 Kb\)](#)

ХЕМОРАГИЧНИ ТРЕСКИ

Доц. д-р М. Ненова

**Катедра по инфекциозни болести, епидемиология и тропическа медицина
Медицински университет "Параскев Стоянов" – гр. Варна**

Резюме

В настоящия обзор се разглеждат основните характеристики на хеморагичните трески. Представени са предложения за критерии за хеморагична форма на инфекциозната болест, алгоритъм за поведение при вирусни хеморагични трески с преценка на риска и категоризация на пациентите, въз основа на литературни данни и собствен опит, фиш за регистриране, мониториране и контрол на ХТ.

Съкращения: ВХТ – вирусни хеморагични трески; ВНР – вируснеутрализираща реакция, РСК – реакция за свързване на комплемента, РЗХА- реакция задръжка на хемагутинацията, РСР- полимеразоверижна реакция, ОБН- остра бъбречна недостатъчност, IgMAb –IgM-антитела, IgGAb-IgG – антитела.

Ключови думи: хеморагични трески, критерии, алгоритъм на поведение.

Хеморагичните трески /ХТ/ са остри инфекциозни заболявания със сходни клинично – епидемиологични характеристики и основен симптом – кръвотечението.

За тяхната класификация са предлагани различни методологии – според етиологичния агент /вирусологична класификация/, по клинични показатели /клинична/, според вектора на инфекцията и нозогеографския ѝ ареал и други.

По – долу е представена най-опростената, според нас, класификация на ХТ.

1.Кърлежови ХТ: Кримска /Congo - Crimean Haemorrhagic Fever/, Омска ХТ
Киасанурска горска болест /Kyasanur forest disease /, Колорадска кърлежова треска
/Colorado Tick fever/

2.Комарни ХТ: Денга/Dengue/, Жълта треска /Yellow Fever/, Чикунгуния /Chikungunia/,
Треска на долината Рифт /Rift Valley Fever/, Папатачиева треска /Febris Papatasii/

3. Зоонозни ХТ: Хеморагична треска с бъбречен синдром /ХТБС, Аржентинска
Боливийска, ХТ Ласа /Lassa/, ХТ Ебола /Ebola/, Епизоотична треска на индийските
макаки, Епизоотична треска на американските елени

4. Марбургска церкопитекова ХТ (Marburg)

ХТ се характеризират със следните общи данни:

1. Причиняват се от 4 фамилии вируси: Arenaviridae, Filoviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae
2. Всички вируси съдържат РНК и притежават липидна обвивка
3. Преживяемостта на вирусите зависи от животното - гостоприемник или насекомото - вектор, т.е. от естествения резервоар.
4. Ограничени са географски в природни огнища
5. Човек не е естествен резервоар. Влиза случайно в епидемичната верига. Понякога може да се осъществи заразяване на човек от човек.
6. Протичат спорадично или в малки епидемии. Появата им не може да се предвиди.
7. Срещат се предимно в тропиците и субтропиците, но и в други региони.
8. С малки изключения, засега при ХТ няма етиологично лечение.
9. Поради възможността за множествен път на заразяване съществува опасност от ВБИ.
10. Характеризират се с развитие на следните клинични синдроми:
токсикоинфекциозен, краниофарингеален, хеморагичен, хепатоспленомегалия
сърдечно - съдова недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност,
неврологични прояви.

При ХТ, главният симптом кръвотечението, е резултат от действието на вирусите върху трите компонента на хемостазата: съдов ендотел, тромбоцити, коагулация. От входната врата, различна за всяка една от ХТ, вирусите се разпространяват чрез кръвта из целия организъм. Техни първични таргетни клетки /при т.н. първична виремия/ са моноцитите и фагоцитите. В тях и във всички ретикулохистиоцитарни елементи се осъществява активната им репликация. Често етиологичните агенти проявяват пантропизъм, но чрез вторичната виремия се поразяват различни прицелни органи. Винаги се засягат обаче съдовият ендотел, хепатоцитите, фибробластите, слезката, лимфните възли, нервната система, надбъбреците. Съществуват данни, че съществена роля в разпространението и тропизма на филовирусите например, играе техният гликопротеин (GP). Биосинтезата на гликопротеина води до образуване на шипчета по повърхността на вириона и разделянето му на 2 субединици от клетъчните протеази - GP1 и GP2. GP1 се отделя в разтворима форма от инфектираните клетки и е отговорен за патогенността на вирусите (6,7,8). В хода на инфекциозния процес, породен от вирусите от четирите групи, причиняващи ХТ, поразените моноцити се активират за производство на редица медиатори на възпалението: интерлевкин 1 - бета /IL -1 beta – редуцира производство на тромбомодулин/; TNF- alpha / води до пирогенно действие, лактатна ацидоза, редукция на интестиналното кръвообращение, повишен пермеабилитет в белия дроб/; IL -6, IL-8 /индуцират хемотаксиса/; брадикинин /хипотония/ и други. Отделените цитокини стимулират факторите на хемостазата. За развитието на хеморагиите допринася и първоначалното увреждане на съдовия ендотел от вирусите, с адхезия, агрегация и вискозна метаморфоза на тромбоцитите и последващ синдром на дисеминирана вътресъдова коагулопатия /ДВСК/ с или без фибринолиза. Въздействието на патогените по – нататък се изразява в активиране на С3 фракцията на комплемента и инхибиране на лимфоцитите. Директното чернодробно увреждане с развитие на различна по степен цитолiza, модулирана от вида на патогена и тежестта на болестния процес, предизвиква намалено производството на хемостазни фактори, засилващи промените в коагулацията. Възможно е и токсично подтискане на костния мозък.

Така разгърнатата генеза на хеморагичния синдром определя характерна клинична картина, дефинирана по следните критерии, изложени в приложение 1:

/По: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Uebermittlung von Erkrankungs-oder Todesfaellen und Nachweisen von Krankheitserregern, Ausgabe 2004/(10)

Тази дефиниция ще се използва в краткото представяне на някои ХТ в настоящото изложение.

Кримска ХТ /KXT/, Congo - Crimmean Haemorrhagic Fever

Причинява се от Nairovirus, Bunyaviridae.

Описана е през 1944 г. в Крим, после в Азия, Африка, и други райони на света. През 2001г. се развива епидемичен взрив в Косово, а през 2003 г., в Мавритания. В България се наблюдават спорадични случаи и малки епидемии от 1952 г. Досега (1,2,5).

Резервоар на инфекцията са гризачи, а вектор - кърлежите *Hyalomma plumbeum*, чрез които се заразява човек. От епидемиологично значение е трансвариалното предаване на вирусите. Сезонността май – септември се определя от жизнедеятелността на извора и вектора на заразата.

Входна врата са кожа, лигавици, конюнктиви. Вирусът остава в кръвта на човек до 10 дни от началото на болестта, в починал - до 14 дни.

Патоанатомичните изменения се изразяват в кръвоизливи в стомаха, червата, мозък и мозъчни обвивки, хипофизата, кожата, лигавиците и всички останали органи, както и в дистрофични промени в черния дроб и структурите на вегетативната нервна система.

Имунитетът е хуморален с изработване на антитела след 10-ия ден от началото на болестта - вируснеутрализиращи, комплементосвързващи и др.

Инкубационният период е от 2 до 18 дни.

- Прехеморагичен стадий - Характеризира се с остро начало с температура, главоболие, обща отпадналост, болки в кръста +/- повръщане и диария.

Оформя се характерен фациес с иницирани конюнктиви и бакърено червена кожа и лигавици, с енантем по мекото небце.

- Хеморагичен стадий - Започва след 3 - 4 дни. Протича с генерализирани хеморагии, общо мозъчни и менингеални прояви, хепатоспленомегалия, отоци и продължава 2 - 3 дни.

Направените изследвания показват данни за анемия, левкопения с олевяване и лимфоцитоза, по-късно левкоцитоза с токсични грануляции, тромбоцитопения, намален фибриноген и протромбиново време. Увеличават се СГОТ и СГПТ и азотните продукти. Наблюдават се изменения в КАС и йонограмата, намалява общият белтък, както и ЕКГ промени /реполяризационни смущения, бради- или тахикардия, екстрасистолia/.

- Реконвалесцентният стадий е продължителен.

Клинични форми варират от инапарентни и леки до средно-тежки и тежки, завършващи с фатален изход. Причините за смъртта са комплексни: хеморагичен шок, остра сърдечно – съдова и дихателна недостатъчност, мозъчен оток. Леталитетът възлиза на 2 - 8 - 16 %. Усложнения при преживелите се наблюдават често: бронхопневмонии, отити, сепсис, паротит, некроза на хипофизата.

Други кърлежови трески

Омска - Причинител е Flavivirus. Вектор на заразата - Dermacentor pictus.

Болестта протича с две температурни вълни и в 30% от случаите с развитие на бронхопневмония. Леталитетът е сравнително нисък - 1%.

Киасанурска горска болест - Тази ХТ е разпространена в Индия. Причинява се от Flavivirus Епидемичната верига се оформя от маймуните Macacca и Presbytes и векторът кърлежи от рода Haemaphysalis.

Заболяването протича в две фази.

I фаза: Наблюдават се температура, конюнктивит, ринит, главоболие.

II фаза: Проявява се от 9 –я до 21-я ден с хеморагични прояви, вратна ригидност, диария, аксиларен лимфаденит, хипотония, брадикардия.

Колорадска кърлежова треска - Има също двуфазен ход и протича като хеморагична форма на инфекциозна болест, подобна на киасанурската горска болест.

ХТ, причинени от HANTAVIRUSES - Hantaan, Seul, Puumala, Dobrava, Prospect Hill

Хеморагична треска с бъбречен синдром /ХТБС/

Описана е през 1934 г. в Далечния Изток- Русия, Китай, Корея, а по-късно в Скандинавски страните, Балканския п-в и други региони на света (1,2,3,4,5).

От 1956 г. се наблюдава системно в България: Родопите, Рила, Пирин, Бургаско.

Резервоар на инфекцията са гризачи. Налице са контактно битов, алиментарен и аерогенен път на заразяване.

В патогенезата е от значение едновременно с хеморагичния синдром, увреждане на прицелния орган- бъбреците в хода на вторичната виремия.

Патоанатомичните изменения се изразяват в оток, некротични промени в дисталните тубули и фибринови микротромби в гломерулите на бъбреците; дистрофични промени в черния дроб и хеморагии във всички органи, най-типични в хипофиза, дясно предсърдие, ретроперитонеум.

Имунитетът е хуморален

Инкубационният период варира широко от 7 до 35 дни. Оформят се три клинични периода: тоksiинфекциозен /два дни/, хеморагичен с остра бъбречна недостатъчност /от 3-ти до 11-ти ден/ и полиуричен /реконвалесцентен/.

Тази ХТ се проявява със следните характерни диагностични белези:

- Постепенно фебрилно начало със зачервено лице, субмандибуларен лимфаденит, психомоторна възбуда и замъглено съзнание
- Силни болки в кръста и корема с +/- симптом на Пастернацки
- Енантем на гърлото подобен на “трапец”, “пеперуда”
- Точковидни кръвоизливи по кожата на раменния пояс и аксилите с линейни кожни кръвоизливи
- Хипотония и олиго - анурия, последвана от полиурия
- В урината - албумин, хиалинни цилиндри
- В кръвта - азотемия, увеличени СГПТ, СГОТ, серумен билирубин
- Левкопения с лимфоцитоза, преминаваща в-левкоцитоза с олевяване, ускорена СУЕ, тромбоцитопения
- Намаление на фибриногена и другите фактори на кръвосъсирване

Причина за смъртта при ХТБС са острата бъбречна недостатъчност, руптура на бъбрека, ССН, мозъчен оток. Леталитетът възлиза на 5 - 60% .

Ханта вирус белодробен синдром /Hanta Virus Pulmonary Syndrom - HVPS/

Описан е за първи път в САЩ през 1994 год.

Характеризира се с неясен токсинфекциозен синдром с температура през първите 3-6 дни, който бързо прогресира в тежко заболяване с предимно засягане на белите дробове.

През втората седмица на заболяването се развиват интерстициални и алвеоларни инфилтрати, с плеврални изливи и белодробен оток. В разгара на болестта се появяват олигурия, тромбоцитопения, високи АСАТ и ЛДХ, хеморагични явления.

Болните загиват в шок през втората седмица на болестта.

Реконвалесценцията започва след 10-ия ден с полиурия и бавно подобрение на биохимичните показатели и рентгенологичните находки.

ХТ Ласа /Lassa Fever/

Причинители са вируси от род Tacaribe-Arenaviridae. Епидемии са описани първо през 1969 г. в Нигерия, Либерия, Сиера Леоне. Резервоар на инфекцията са домашни мишки. Прицелен орган през втората виремия са белите дробове.

Инкубационният период на болестта е 7 - 14 дни. Клиничните белези се маркират със следните характерни черти: Постепенно начало с температура и гастроентерит през първата седмица. През II и III седмица бързо се развиват шок с респираторен Dystress-Syndrom, ОБН, хеморагичен енантем и екзантем и различни прояви от страна на ЦНС, най характерна от които е тремор на езика. Леталитет - 10 - 40%.

ХТ Ебола /Ebola Haemorrhagic Fever/

Причинява се от 4сертотипа Filoviridae.

От 1976 г. се описват периодично епидемии в Заир, Габон, Судан и други тропически и субтропически области на света. Наблюдават се и спорадични вносни случаи в Европа. Резервоар на инфекцията са гризачи, маймуни, болен човек. Характеризира се с множествен път на разпространение и развитие на вътреболнични инфекции /ВБИ/. В патогенезата на заболяването се оформят две виремии с предилекционни органи - чревен тракт, черен дроб.

Болестта започва след инкубационен период от 4 до 7 дни и протичане в 2 фази:

Първата се проявява с температура, миалгии, главоболие, фарингит, повръщане и диария. Болните се оплакват от силна ретростернална болка. След 5 – 7 дни следва втората фаза с развитие на конюнктивит и хеморагичен шок, с най – силно изразени хеморагии от страна на кожата и стомашно – чревния тракт.

Реконвалесценцията е продължителна с бавно възстановяване и редица последици: булимия, тинитус, орхит, паротит, глухота, астения и др.

Леталитетът се движи от 13 до 74 %.

ХТ Марбург /Marburg Haemorrhagic Fever/

Етиологичните агенти са флави вируси /Flaviviridae/.

Заболяването е описано за първи път през 1967г. в ГФР /във вирусологичните лаборатории на Университета в Марбург/ и Югославия като ВБИ с 26 първични и 5 вторични случая. В следващите години се наблюдават периодично епидемии в Зимбабве, Кения и други африкански страни, като последната се разви през 2005 г. в Ангола. Резервоар на инфекцията са зелени африкански маймуни. Пътят на заразяване е множествен, включително вертикален и полов.

Инкубационният период е 5 - 9 дни. Характерните клинични изяви на заболяването са:

хеморагичен гастроентерит, хепатит с или без чернодробна дистрофия и/или ОБН. Леталитетът мъзлиза на около 25%.

Жълта треска /Yellow Fever/

Жълтата треска е особено опасна инфекция, класическо конвенционално заболяване. Причинява се от Flavivirus – Togaviridae. Вирусът е патогенен за бели мишки и макаки. Първите епидемии са описани в Америка /Юкатан/ през 17 век, а по-късно в Западна Африка и Средиземноморието. Природните огнища са в райони с То от 20о до 40о. Различават се две епидемични форми

- ЖТ на джунглите - маймуни - Haemagogus, Aedes africanus - маймуни
- ЖТ от градски тип - човек - Aedes aegypti /женските комари/- човек

Комарите стават заразители след 4 дни при То -37о и след 18 дни при То -21о. След двете вирусни вълни се развиват хеморагии в органите и дистрофични промени, главно в черния дроб.

Инкубационният период е 3 - 6 дни. Заболяването протича в два стадия

I. Вирусен - трае 3 дни и протича с токсинфекциозен синдром.

II. Органен стадий - според локализацията на уврежданията се оформят следните клинични форми: чернодробна, ренална, хеморагична, сърдечна, енцефаломенингитна, фулминантна.

Клинико - лабораторните изследвания варират според клиничната форма.

Причини за смъртта са хеморагии, остра чернодробна дистрофия с ендогенна хепатална кома, остра сърдечно – съдова недостатъчност, мозъчен оток, , ОБН.

Усложненията в продължителния оздравителен период са чести: бронхопневмонии, гноен паротит, миокардит.

ХТ Денга / Dengue Fever; break bone fever, dandy fever, dengue/ Причинители са 4

типа Denguevirus, Flaviviridae. Болестта е описана първо от Bylon през 1979 г. като “ставна треска”. Разпространена е в Африка, Азия, Австралия, Америка, Европа.

Епидемичната верига включва маймуни или болен човек и комарите Aedes aegypti, albopictus, scutellaris, които стават заразители след 8-12 дни при То - 20о.

Заболяването се среща в две клинични форми: доброкачествена и тежка хеморагична.

Доброкачествената форма протича с грипоподобни и токсинфекциозни изяви.

ХТ Денга /Dengue Shock Syndrom/остра инфекциозна тромбоцитопенична пурпура.

Ранни белези при тази форма са студена влажна кожа с филиформен пулс и хипотензия, последвани от характерните за хеморагична та форма на инфекциозните болести картина. Тежката форма на денгата се среща предимно във възрастта до 15 години, а по-рядко у възрастни. Смъртта настъпва в първите 24 – 72 часа от началото на болестта.

Денга подобни заболявания: Чикунгуния /с вектор комари Aedes aegypti, africanus/; О,nyong-nyong / с вектор комари Anopheles/; Западно нилска треска /West Nile Fever - с вектор комари Culex/ и резервоар на инфекцията различни птици и животни в природните огнища, както и болният човек. Наблюдават се и други трески с хеморагични прояви, които могат да се диференцират от денгата с вирусологични и серологични изследвания.

Папатациева треска /Febris papatasii, Sandfly Fever, Phlebotomus Fever/

Причинители са Bunyaviridae с 3 вирусни щам- Сицилийски, Неаполитански, Средноизточен, а вектори са Phlebotomus papatasii. Разпространена в региони с То ~ 20о - 45о Индия, Средиземноморието, а у нас - около Марица, Тунджа, Дунав, Места.

Инкубационен период - 3 - 6 дни. Касае се за доброкачествено заболяване със седловидна температура и характерни кръвоизливи в очите и рядко развитие на хеморагична форма. Имунитетът е хуморален.

С подобно протичане е треската на долината **Рифт - Rift Valley Fever**.

Диагнозата на ХТ е клиничко – епидемиологична, вирусологична и серологична.

Диференциалната им диагноза се свързва етиологично с: арбовируси, грипни вируси, хепатитни вируси, Грам - отрицателни бактерии, коки, рикетсии, лептоспири и други патогени и се прави със заболявания с облигатен хеморагичен синдром вътре в групите хеморагични трески, както и с лептоспирози, кърлежови петнисти трески, възвратни тифове, синдром на Waterhouse – Friderichsen, чума и други. Диференциална диагноза се налага и с хеморагичната форма на някои заболявания: сепсис, изливни инфекции, грип, остри вирусни хепатити и други.

Познанията ни за ХТ се свързват със значението на :

- Строгия противоепидемичен режим
- Профилактиката
- Наличието на информацията за тези заболявания
- Финансиране на изследванията за етиологична диагностика
- Колаборация на специалисти от всички звена и на всички нива
- Наличие на алгоритъм за клинична и вирусологична диагноза и за мониториране и контрол на ХТ – *Приложение 2*

Приложение 1

Хеморагична форма на протичане на инфекциозна болест се дефинира при наличие на 3 критерия :

1. Тромбоцитопения
2. Хеморагии, при наличие на най - малко една от следните находки:
 - Петехии, екхимози или Purpura /разностепенни кожни кръвоизливи/
 - Положителен Tourniquet - Test /по СЗО/ = позитивен Есмарх
 - Кървене от лигавиците, стомашно - чревния тракт, инжекционните или други места.
 - Хемоптоие или мелена
3. Повишена съдова пропускливост, изразена най-малко с един от следните критерии:
 - Хематокрит > 120% от нормалното ниво
 - Намаление на хематокрита $\geq 20\%$ от изходното ниво след заместване на обемните загуби с течности
 - Данни за загуба на плазма / напр. Плеврален излив, асцит, хипопротеинемия/

Приложение 2

АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХТ
ПРЕЦЕНКА НА РИСКА И КАТЕГОРИЗАЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ

1. Пациенти от ниско - рискова група

Включва лица с фебрилитет, които 3 седмици преди началото на температурата са пътували или пребивавали в ендемични за ХТ райони.

2. Пациенти с висок риск

2.1. Лица от ниско - рискова група и най - малко един от следните критерии:

- Контакт с болен с фебрилитет и хеморагични прояви
- Контакт с починал от неясно фебрилно заболяване и хеморагии
- Медицинско лице, контактно на болен, или биологични /лабораторни материали, съмнителни за ХТ
- Наличие на кървене с неясна генеза
- Лице с нисък риск, развило хеморагии или органна недостатъчност или друга неясна клинична картина.

2.2. Други некатегоризирани фебрилни пациенти, непребивавали в ендемични райони, но 3 седмици преди началото на температурата:

- Са били в контакт с човек или животно, съмнителни за ХТ
- Са били в контакт с биологични течности от болни или починали с неясно кървене и температура

- Са работили със съмнителни лабораторни материали

2.3. Други некатегоризирани фебрилни пациенти с данни за:

- Кърлежово нападение
- Хеморагичен синдром с неясна генеза
- Шок - $PP < 90$ мм Hg и тахикардия
- Други съмнителни данни

3. Изолация на болните с висок риск за ХТ

4. Съобщаване на случая

5. Противоепидемични мерки

6. Биохимични изследвания:

Хемоглобин, еритроцити, левкоцити, ДКК, тромбоцити, хематокрит, фактори на кръвосъсирване, чернодробни ензими, азотни тела, протеинограма, КАП, йонограма, кръвна група, инструментални изследвания при нужда и др.

7. Изпращане на материали за етологична диагностика:

кръв, урина, гърлен смив, биоптати от кожа, черен дроб, слезка или други материали за:

- Вирусологична диагностика чрез: изолиране на вирусите върху клетъчни култури или опитни животни, доказване на вирусен геном чрез PCR, доказване на антигени чрез ELISA и др.

- Серологична диагностика - Антителата се появяват след II седмица

Използват се BHP, PCK, P3XA, ELISA и др.

Доказване на IgMAb или четирикратно нарастване на IgGAb.

8. Осигуряване на опитен персонал и консулти с хематолог, вирусолог, други специалисти

9. Лечение

9.1. Етиологично

Етиологичното лечение на ХТ е твърде ограничено.

- Ribavirin - прилага се с успех за 10 дни, но не е показан при филовирусните трески т.е. Marburg и Ebola.

Начална доза 30 mg/kg i.v., последвана от 16mg/kg i.v., на 6 h. 4 дни, последвана от 8mg/kg i.v., на 8 h. 6 дни или 4,0 gr/24h, per os, 4 дни и 2,4 gr/24h още 6 дни

- Хиперимунни гамаглобулини при КХТ 0,3 – 0,6 мл / кг.

9.2. Патогенетичното лечение е интензивно лечение на болен с хеморагичен шок, мултиорганна недостатъчност, мозъчен оток и други заплашващи живота състояния

9.3. Симптоматично

10. Постекспозиционна профилактика

- Ribavirin 4 x 500mg per os / 24h за 7 дни
- хиперимунен гамаглобулин при КХТ

По: *ENDIVD, May 2001; CDC, Infection Control: Sec 2 . Special Pathogens Branch, 2004. (9,11)*

Профилактиката на ХТ се осъществява с целева дезинсекция, деакаризация, дератизация, а на а рискови групи и в рискови региони с различни ваксини.

Библиография

1. Митов А., Г. Димов. Хеморагични трески в България, ДИ “Х.Данов”, Пловдив 1962.
2. Ив. Танев и Б. Тасков. Инфекциозни болести. Учебник за студенти медици. Медицина и физкултура, София, 1963.
3. И. Диков. Инфекциозни болести. Учебник за студенти по медицина. изд. “Знание” ЕООДр ,1997.
4. Б.Илиев, Г.Митов, М.Радев. Инфектология .София, 2001, 444-490
5. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни, Москва, Медицина, 1982, 288-308
6. Simpson D.I.H. In: Oxford Textbook of Medicine, Sec.Ed., Ed by D.J. Weatherall, J.G.G.Ledingham, D.A. Warrell, Oxford Univ. Press, 1994, 5.115 -117.
7. Feldman H, Volchov VE, Volchova VA, Klenk HD. The glycoproteins of Marburg and Ebola virus and their potentoal roles in pathogenesis. Arch Virol Suppl 1999; 15:159-69.
8. Stroher U, West E, Bugany H, Klenk HD, Schnittler HJ, Feldmann H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola Viruses. J Virol 2001 Nov;75(22):11025-33.
9. Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers in the African Health Care Setting. In: Infection Control : Section 2/ CDC Special Pathogen Branch, 2005.
10. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Uebermittlung von Erkrankungs- oder Todesfaellen und Nachweisen von Krankheitserregern, 2004.
11. Management and Control of Viral Haemorrhagic Fevers, In: ENDIVD, 2-nd Version,2001.