МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина”

Д-р Таня Петкова Иванова

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ НЯКОИ ФОРМИ НА ОСТРИ СТРЕПТОКОКОВИ ИНФЕКЦИИ И РЕВМАТИЧНИТЕ ИМ УСЛОЖНЕНИЯ ВЪВ ФАЗА НА ЕЛИМИНАЦИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор”
Научна специалност „Епидемиология” (03.01.29)

Научен ръководител
Доц. д-р Димитър Симеонов Шаламанов, дм

Официални рецензенти
Проф. д-р Тодорка Траянова Димитрова, дм
Доц. д-р Виктория Цветанова Дойчева, дм

Плевен, 2014

Дисертационният труд съдържа 198 стандартни машинописни страници и е структуриран в следните раздели: Литературен обзор; Цел, задачи, материал и методи; Резултати от собствени проучвания; Изводи и приноси. Илюстриран е с 30 таблици, 28 фигури и 5 приложения. Библиографската справка включва 290 източника, от които 41 на кирилица и 249 на латиница.

Включените в дисертацията изследвания са извършени в:

- Национална референтна лаборатория по Патогенни коки, дифтерия и анаероби, НЦЗПБ-София
- Секция Микробиология и вирусология, Медицински университет-Плевен
- Микробиологична лаборатория на ДКЦ II ЕООД-Плевен

Работата по дисертационния труд е финансирана частично от МОН съгласно наредба № 9/08.08.2003 г. (Научно-изследователски проект № 2/2009г.).

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина” при Медицински Университет-Плевен, проведен на 19.11.2013 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 21.03.2014 г. от 12:00 часа в зала „Гален” на ТЕЛЕЦ при Медицински Университет-Плевен.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на Медицински Университет-Плевен (http://www.mu-pleven.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ГДП – горни дихателни пътища

ДКК – диференциална кръвна картина

ДКЦ – диагностично консултативен център

МЗ – Министерство на здравеопазването

МКБ – Международна класификация на болестите

МОН – Министерство на образованието и науката

НРЛ – Национална референтна лаборатория

НЦОЗА – Национален център по обществено здраве и анализи

НЦЗПБ – Национален център по заразни и паразитни болести

ОПЛ – общопрактикуващ лекар

ОТФ – остър тонзилофарингит

РЗИ – Регионална здравна инспекция

СЗО (WHO) – Световна Здравна Организация

СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите

ХТФ – хроничен тонзилофарингит

GAS – стрептококи от група *A*, *Streptococcus pyogenes*

GCS – стрептококи от група *C*

GGS – стрептококи от група *G*

CFU – колонии формиращи единици

MCV – среден обем на еритроцити

n – брой изследвани

R – коефициент на корелация

R^2 – коефициент на детерминация

sd – standart deviation (стандартно отклонение)

SOF – серум опалесциращ фактор

STSS – стрептококов токсичен шоков синдром

$\bar{x}$ – средна аритметична стойност

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Стрептококите от група *A (GAS, Streptococcus pyogenes)* са свързани с изключително широк спектър инфекциозни заболявания – от първично засягане на горните дихателни пътища (ангина, фарингит, отит и др.) и кожата (импетиго, целулит) до вторични форми с автоимунна генеза (ревматизъм, гломерулонефрит) и инвазивни и генерализирани инфекции (пневмония, некротичен фасциит, миозит, менингит, сепсис, стрептококов токсичен шоков синдром - STSS), *(Клейменов, Д.А., 2009)*.

По данни на *Carapetis, J., (2005*) в света боледуват от тежки инфекции, предизвикани от стрептококи от група *A*, 18.1 млн. души, от които 15.6 млн. са с ревматични болести на сърцето. Всяка година се регистрират около 1.8 млн. нови случаи, умират над 500 000 човека. Към тези цифри следва да се прибавят и над 111 млн. случая на стрептодермии и 616 млн. фарингити в световен мащаб. Заболяемостта от ревматизъм варира от 0.23 до 1.88 на 100 000 в развитите страни (САЩ, Япония, Дания, Великобритания, Австралия); в развиващите се страни заболяването продължава да е ендемично с 100 до 200 случаи на 100 000 население годишно сред децата в училищна възраст *(WHO, 2004).*

Скарлатината е в групата на инфекциозните заболявания, които не са загубили своята актуалност, поради факта, че на настоящия етап все още не се разполага с ефективна ваксина за овладяване на епидемичния процес. Разпространена практически във всички континенти на земята, изменяща се по тежест на протичане в течение на столетия, болестта е нанасяла сериозни здравни щети на човечеството. Включването на острия стрептококов тонзилофарингит във веригата на епидемичния процес на скарлатината, увеличава потенциала на стрептококовата инфекция в детските колективи. Високият интензитет и периодичността в динамиката на двете остри стрептококови заболявания, причинявани от голям брой серологични типове *GAS*, обуславят широкото носителство, което има важно епидемиологично значение *(Георгиев, П., 1978).*

Тенденцията през последните десетилетия за по-леко клинично протичане на скарлатината, без септични форми, с единични усложнения и с практически нулев леталитет, показва, че е настъпил нов етап в еволюцията на заболяването.

Причините за отбелязаните благоприятни тенденции не са изяснени напълно. Безспорна е ролята на подобрените социално-икономически условия на живот и на употребата на пеницилина, към който до момента стрептококите показват неизменна чувствителност.

Връзката на ревматизма с острите стрептококови инфекции днес не се поставя под съмнение. Стрептококовото сенсибилизиране продължава да е предмет на проучване, въпреки възприетата концепция, че за развитие на заболяването е необходима стрептококова инфекция и индивидуална предизпозиция при наличие на определени фактори на външната среда *(Olivier, C., 2000).*

Следователно на съвременния етап съществуват няколко тенденции в епидемичния процес на стрептококовите инфекции: от една страна продължаващо широко разпространение на стрептококовия тонзилофарингит и асимптоматичното носителство, от друга по-леко клинично протичане и ниска интензивност на разпространение на скарлатината и от трета – достигната е фаза на елиминация на късните негнойни усложнения (ревматизъм) в развитите страни. Тези тенденции показват, че стрептококовия проблем е предимно епидемиологичен. От друга страна не може да се приеме, че очертаните тенденции дефинитивно ще стеснят проблема до неговото практическо ликвидиране *(Георгиев, П., 2010, Стоилова, Й, 2009).* Основание за това са редица празноти в познанията за патогенетичните механизми, както и ненапълно ефективните противоепидемични мерки.

На настоящия етап детайлно проучване на епидемиологичните характеристики на различните форми на стрептококовата инфекция в страната не е провеждано. Широкото разпространение и полиморфизма в проявата на стрептококовите заболявания определят необходимостта от комплексна оценка на тяхната епидемиологична и социална значимост. Съвременните задачи в борбата със стрептококовата инфекция, както и поддържане елиминацията на ревматизма в детска възраст, несъмнено изискват широки епидемиологични проучвания.

2. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Цел *на дисертационния труд е да се анализират епидемиологичните характеристики на някои форми на стрептококовата инфекция (скарлатина, остър тонзилофарингит, стрептококово носителство) и ревматичните им усложнения в детска възраст във фаза на елиминация, като се предложи усъвършенстване на епидемиологичния надзор върху стрептококовите заболявания.*

От поставената цел са формулирани следните задачи:

1. Проучване интензитета на епидемичния процес на скарлатината в България и Плевенска област.
2. Проучване съвременното клинично протичане на скарлатината при хоспитализирани пациенти.
3. Проучване честотата на острите стрептококови тонзилофарингити в детска възраст с епидемиологично типизиране на изолираните *GAS.* Определяне щамовото съответствие с експериментална стрептококова ваксина.
4. Проучване разпространението на стрептококовото носителство в детски колективи с епидемиологично типизиране на изолираните *GAS.*
5. Определяне тенденциите на заболяемостта от остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето в детска възраст.
6. Комплексна оценка на епидемиологичната и социална значимост на стрептококовите инфекции и предложение за усъвършенстване на епидемиологичния надзор.

Материал на изследването

1. Данни от официалната статистическа документация на НЦЗПБ и НЦОЗА относно заболяемостта от скарлатина (МКБ 10 - А38) в България през периода 1921-2012 г.
2. Данни от отчети и анализи на РЗИ-Плевен относно заболяемостта от скарлатина в Плевенска област (Формуляр „3.0-85” за отчет на заразните заболявания и Карта за епидемиологично проучване на заразно болен - Бл. МЗ № 301) през периода 2000-2012 г.

3. Статистически данни на НЦОЗА и РЗИ-Плевен (на базата на годишните отчети на лечебните заведения), относно регистрираната заболяемост от остри инфекции на горните дихателни пътища (ГДП) (остър назофарингит, синуит, фарингит, тонзилит, ларингит и остри инфекции на ГДП с множествена и неуточнена локализация (J00-J06); хронични инфекции на ГДП (хроничен ринит, назофарингит, фарингит и синуит (J31-J32), хроничен тонзилит и аденоид (J35); остър ревматизъм (I00-I02) и хронични ревматични болести (I05-I09) през периода 2000-2012 г.
4. Данни от бактериологичните изследвания на гърлен секрет на 13 503 лица, изследвани в Микробиологичната лаборатория на РЗИ-Плевен през периода 2000-2012 г.
5. Данни от бактериологичните изследвания на гърлен секрет на 1 332 деца с остри инфекции на ГДП, изследвани в Микробиологичната лаборатория на ДКЦ II ЕООД-Плевен през периода септември 2010 г. – септември 2012 г. (Лабораторна книга - Учетна форма № 48).
6. Ретроспективно проучване по История на заболяването (Бл. МЗ-106) на 75 болни с диагноза скарлатина, лекувани в Клиниката по инфекциозни болести към УМБАЛ "Д-р Георги Странски"-Плевен през периода 1995-2012г.
7. Проспективно изследване на стрептококово носителство в детски колективи - 135 деца от две детски заведения в Плевенска област през периода декември 2009 г. – май 2010 г.

Методи на изследването

1. **Дескриптивен метод.**
2. **Епидемиологично проучване.**
3. **Епидемиологичен анализ.**
4. **Клиничен метод.**
5. **Клинико-диагностични лабораторни методи.**
6. **Микробиологични методи** – определяне на груповата принадлежност по *Lancefield* на изолираните стрептококи, разпределение според степента на растеж на колониите в 3 категории (броя на колонии формиращи единици, CFU): 1+ (≤10 CFU), 2+ (11-50 CFU), 3+ (>51 CFU). Серологично типизиране на *GAS* – определяне на M- и T-серотип и продукция на serum opacity factor (SOF),

изпитване чувствителността към антимикробни средства на изолираните бета-хемолитични стрептококи – изследванията са извършени в НРЛ по Патогенни коки, дифтерия и анаероби към НЦЗПБ.

7. **Статистически методи.**

- Параметричен анализ на честотните разпределения – определяне на относителни дялове на качествени променливи величини; определяне на централна тенденция при количествени променливи - средна аритметична величина ($\bar{x}$); мода (mode) и медиана (median) при неравномерни вариационни редове; определяне на показатели за разсейване – стандарни отклонения (sd); сравняване на средни величини, коефициенти и пропорции (t-критерий на Стюдент).
- Корелационен анализ – определяне силата и посоката на причинно-следствената зависимост между медицинските явления: определяне на корелационен коефициент (R) и степента на корелационна зависимост при стойност на R по 5-степенна скала; определяне на коефициент на детерминация (R^2).
- Анализ на качествени променливи величини – екстензивни и интензивни показатели.
- Анализ на динамични промени – моделиране на тенденцията в развитието чрез праволинейно изравняване на динамичен ред по „метода на най-малките квадрати”; методология на моделирането – уравнение на права линия: $y = a + bx$; определяне на трайно действащи причини.
- Анализ на сезонни колебания – изчисляване на относителния дял на заболелите през всеки месец с годишната сума; изчисляване индекси на сезонност по метода на обикновените средни величини.
- Графичен анализ.

Всички връзки, зависимости и разлики между изследваните групи са установени при ниво на значимост на нулевата хипотеза $p<0.05$.

Данните от проучването са обработени със софтуерните статистически компютърни приложни програми *Microsoft Office Excel 2003, 2007* и *Statgraphics v. 4.0.*

Етични аспекти.

Изследването на стрептококовото носителство в детски колективи е съобразно изискванията за провеждане на нетерапевтични научни изследвания, включително запазване анонимността на участниците и неразкриване на лична информация за тях. Етичните аспекти на проучването са разгледани и одобрени от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при МУ-Плевен. Участниците са запознати писмено относно същността и очакваните ползи от изследването по проекта с Информационен лист за доброволно участие и Формуляр за информирано съгласие на пациента/настойника. На участниците в проучването е обяснено, че могат да се откажат по всяко време от участие, без да изтъкват причини за това.

3. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

3.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА СКАРЛАТИНАТА В БЪЛГАРИЯ И ПЛЕВЕНСКА ОБЛАСТ (ПО-ВАЖНИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ)

Извършен е епидемиологичен анализ на интензивни и екстензивни показатели, характеризиращи епидемичния процес на скарлатината в България и Плевенска област.

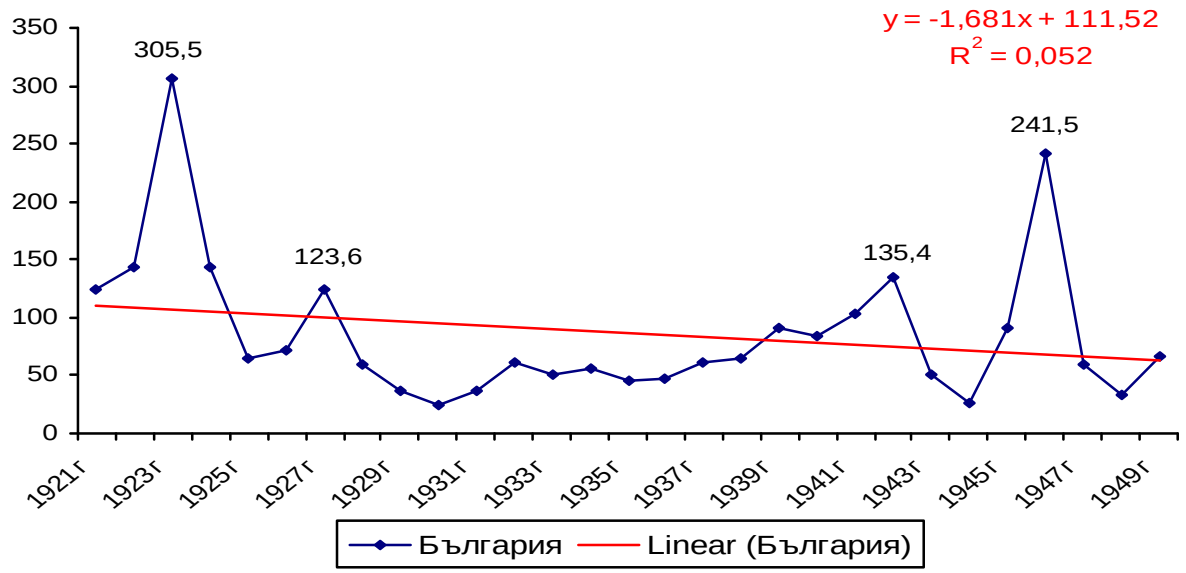
1. Заболяемост.

Периодът 1921-1949 г. се характеризира с началото на надзора и контрола на болестта, вкючващи регистрация на болните, тяхната изолация и карантиниране на контактните *(Георгиев, П., 2000).* Средната годишна заболяемост за периода е 86.30‰$_{000}$, с общ брой заболели 150 622.

Заболяемостта от скарлатина в интервала 1921-1927 г. е висока, с индекси достигащи до 305.5‰$_{000}$ през 1923 г. От 1929 г. до 1937 г. следва междуепидемичен период със заболяемост под 61.9‰$_{000}$, през 1930 г. заболяемостта е едва 24.3‰$_{000}$. От 1938 г. се наблюдава ново повишение, през следвоенните години заболяемостта е висока, вероятно поради по-пълната регистрация. Цикличността е подчертана с пик през 1941 г. (103.1‰$_{000}$), 1942 г. (135.4‰$_{000}$) и 1946 г. (241.5‰$_{000}$).

Трендовата линия на заболяемостта от скарлатина в България изразява лека низходяща тенденция; коефициент на детерминация R^2 = 0.052; коефициент

на корелация R = -0.23; рангова оценка: *слаба обратна корелационна зависимост* - ***фиг. 1.***



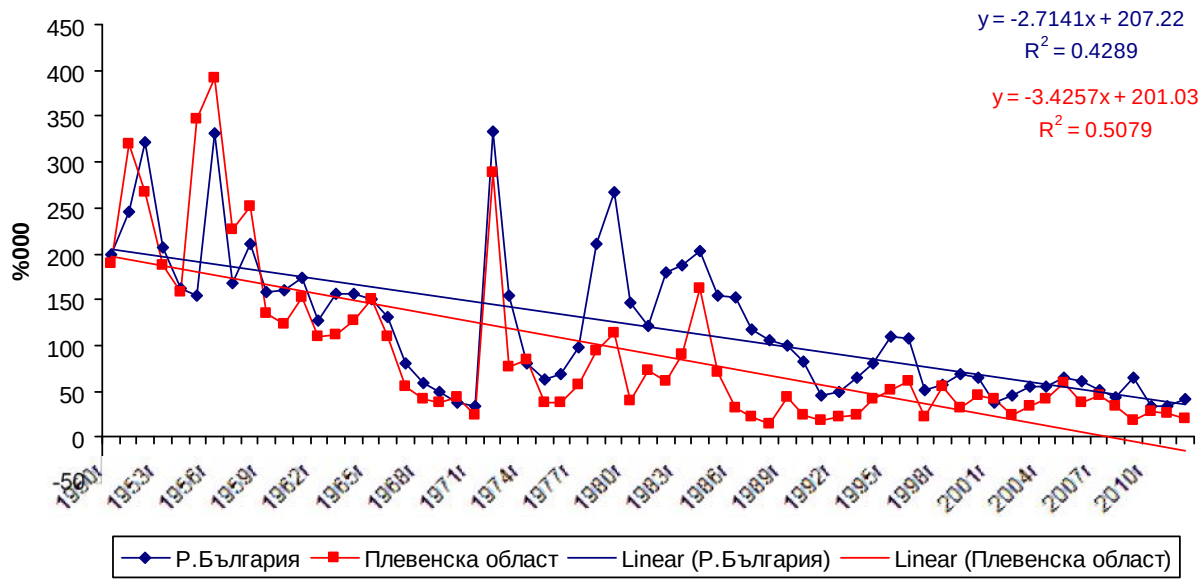
Фиг. 1. Заболяемост от скарлатина в България, 1921–1949 г.

Периодът 1950-2012 г. се отличава с ефективен епидемиологичен контрол на скарлатината. Началото е поставено през 50-те години, когато започва масовото прилагане на пеницилина и създаването на специализирани органи за борба с инфекциозните заболявания. Анализът, базиран върху официалните данни, посочва три големи епидемични вълни през този период – ***фиг. 2.***

Първата вълна (1950-1966 г.) се характеризира с висока заболяемост – средната годишна заболяемост е 188.75%$_{000}$, с общ брой заболели 253 304. Най-висок е индексът през 1956 г. (330.7%$_{000}$), почти четири пъти по-висок в сравнение с този в началото на междуепидемичния период – 1967 г. (79.66%$_{000}$). Най-нисък е през 1962 г. (126.7%$_{000}$). През това време заболяемостта достига извънредно високи върхове през 1952 г. (320.9%$_{000}$) и през 1956 г. (330.7%$_{000}$).

Заболяемостта в междуепидемичния период от ***1967 г. до 1971 г***. е ниска, вариращa от 34.19%$_{000}$ до 79.66%$_{000}$.

Втората вълна започва през 1972 г., с най-висока заболяемост 332.65%$_{000,}$ твърде близка до най-високата от предходната вълна и продължава през 1973 г. (154.87%$_{000}$). Междуепидемичният период е от 4 години (1974-1977 г.) със заболяемост под 100%$_{000}$.



Фиг. 2. Заболяемост от скарлатина в България и Плевенска област, 1950-2012 г.

Третата вълна започва през 1978 г. (210.99‰) и е с продължителност до 1988 г. (104.75‰), с общ брой заболели 164 406. Средната годишна заболяемост е 167.76‰, вариращa от 104.75‰ (1988 г.) до 267.5‰ (1979 г.).

След 1989 г. до момента заболяемостта от скарлатина е под 100‰ с изключение на 1995 г. (110.07‰) и 1996 г. (107.59‰). От 1989 г. до 2012 г. общият брой на заболелите в страната е 120 786, а средната годишна заболяемост е 61.15‰, варира от 33.75‰ (2010 г.) до 110.07‰ (1995 г.)

Заболяемостта от скарлатина в Плевенска област като динамика следва тази в страната. През целия разглеждан период е по-ниска от общата за България. През епидемичните за страната години в Плевенска област също е повишена заболяемостта – през 1979 г. (113.7‰), през 1984 г. (161.33‰). След това се установява низходяща тенденция. През 1995 г. и 1996 г., както в страната, така и в Плевенска област се наблюдава леко повишение на заболяемостта, съответно 51.82‰ и 61.3‰.

Трендовата линия на заболяемостта от скарлатина в България през периода 1950-2012 г. е с отрицателен наклон, тенденцията на заболяемостта показва снижение; коефициент на детерминация R^2 = 0.4289; коефициент на корелация R = -0.65; рангова оценка: *значителна обратна корелационна зависимост.*

Линейният модел на заболяемостта от скарлатина в Плевенска област също отразява низходяща тенденция; коефициент на детерминация R^2 = 0.5079;

коефициент на корелация R = -0.71; рангова оценка: *голяма обратна корелационна зависимост*.

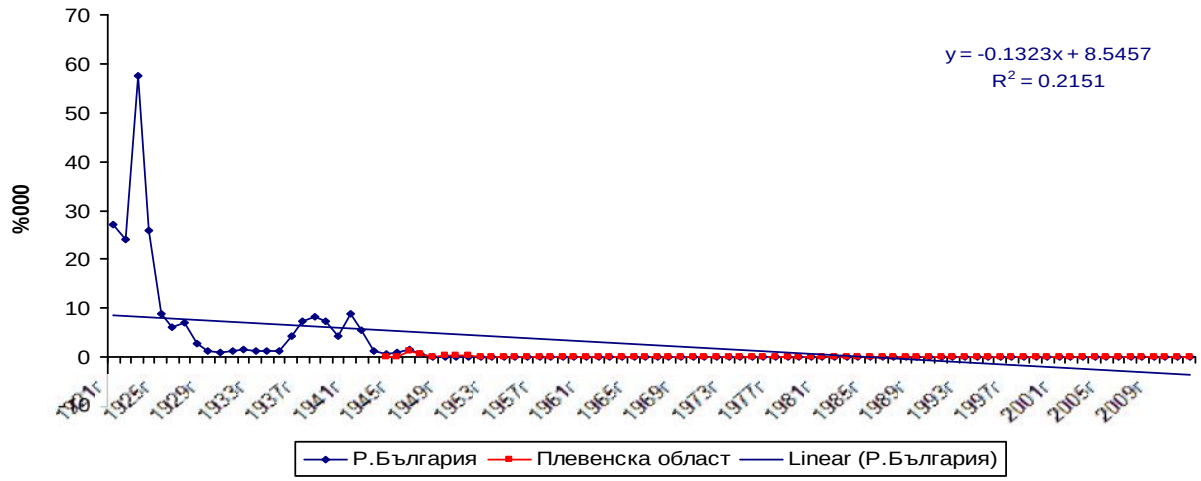
През втория разглеждан период употребата на пеницилин в лечението на скарлатината е високоефективно и води да трайно снижение на заболяемостта. Проучвания на *Стоилова, Й., (2009)* също демонстрират ролята на рутинното лечение с ***пеницилин*** като ***трайно действаща причина***, формираща измененията в интензивността на епидемичния процес. Наблюдаваната периодичност в епидемичния процес се свързва както с натрупване на възприемчиво население, така и с настъпващи промени във вирулентността и разпространението на серологичните типове на стрептококите от група *А.*

2. Смъртност и леталитет.

Смъртността и леталитетът при скарлатината показват непрекъснато снижаване, както в нашата страна, така и в почти всички страни по света *(Георгиев, П, 2010, Briko, N. et al., 2003, Czarkowski, M. Et al., 2010).*

Базирайки се на регистрираните стойности на тези показатели, могат да се разграничат ***три периода***: период на високи показатели, обхващащ времето от 1921 г. до 1944 г., втори период на ниски показатели - от 1945 г. до 1974 г. и трети период – след 1975 г. с практически почти нулеви смъртност и леталитет - ***фиг. 3.*** Трендовата линия на смъртността е с отрицателен наклон; коефициент на детерминация R^2 = 0.2151; коефициент на корелация R = -0.46; рангова оценка: *умерена обратна корелационна зависимост***.**

През ***първия период (1921-1944 г.)*** общият брой починали от скарлатина е 11 124, средната смъртност за периода е 9.01‰, варира от 57.6‰ (1923 г.) до 0.5‰ (1944 г.). Очертават се два върха: първият е през 1923 г. (смъртност 57.6‰) и е показателен за времето 1921-1928 г. През второто десетилетие на миналия век смъртността от скарлатина варира от 2.9‰ до 57.6‰, а леталитетът от 4.9% до 21.8%. По броя на умиранията от остри заразни болести скарлатината заема първо място през 1923 г. (брой починали - 2 335) и 1924 г. (брой починали - 1 360) и второ място през 1926 г. (брой починали - 336) и 1927 г. (брой починали - 379).



Фиг. 3. Смъртност от скарлатина в България и Плевенска област, 1921-2012 г.

Времето от ***1929 до 1934 г***. се характеризира със значително по-ниска смъртност, стойностите варират от 0.9%$_{000}$ през 1930 г. до 1.7%$_{000}$ през 1932 г. През 1933 г. скарлатината заема вече десето място по брой смъртни случаи от остри заразни заболявания *(Георгиев, П., 2000).* От ***1936 г. до 1942 г.*** се оформя отчетливо завишение на смъртността, но с по-ниски стойности от върха през 1923г. Най-висока е смъртността през 1941 г. (8.9%$_{000}$).

През ***втория период (1945-1974 г.)*** смъртността и леталитетът непрекъснато спадат. Общият брой починали от скарлатина е 291, средната смъртност е 0.12%$_{000.}$ Относително висока е смъртността в началото на периода – 1946 г. (1.5%$_{000}$), след което се наблюдава низходяща тенденция. От 1958 г. до 1966 г. е характерна много ниска смъртност и леталитет (смъртността варира от 0.01%$_{000}$ до 0.08%$_{000}$). Съществено значение през този период има употребата на пеницилин в борба със скарлатината и нейните късни усложнения.

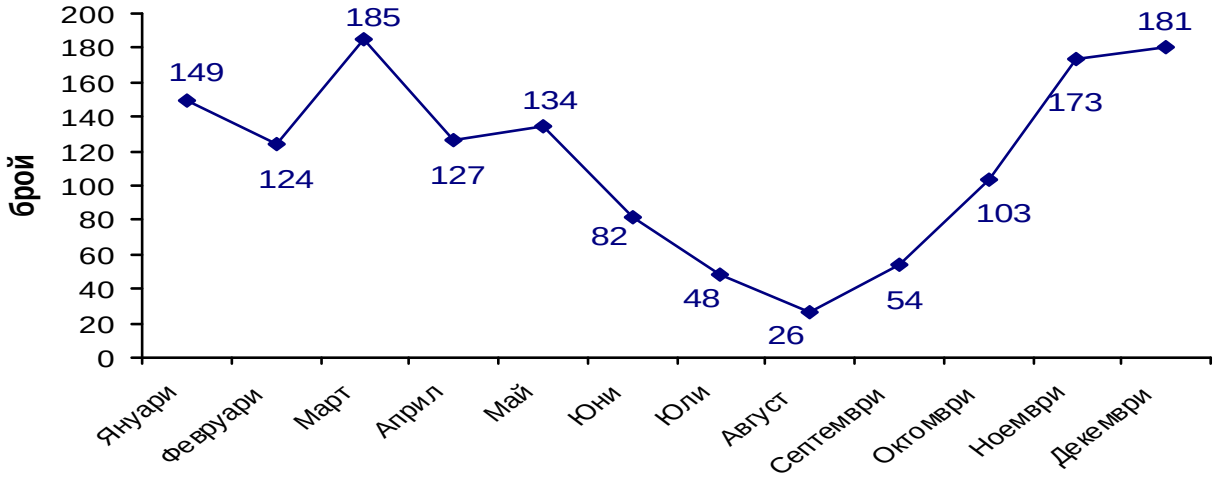
През ***третия период (1975-2012 г.)*** от скарлатина в страната са починали 7 човека. През 1979 г. (смъртност 0.03%$_{000}$, леталитет 0.01%) и 1989 г. (смъртност 0.02%$_{000}$, леталитет 0.03%) са регистрирани по 2 смъртни случая годишно. През 1976 г. (смъртност 0.01%$_{000}$, леталитет 0.02%), 1993 г. (смъртност 0.01%$_{000}$, леталитет 0.02%) и 2003 г. (смъртност 0.01%$_{000}$, леталитет 0.02%) са съобщени по 1 смъртен случай. В Плевенска област през разглеждания период няма регистрирани смъртни случаи.

Стремителното спадане на смъртността и леталитета при скарлатината, започнало след 50-те години на миналия век, е обусловено от ***трайно действащия фактор – употребата на пеницилин***.

3. Сезонност.

Сезонността при скарлатината е стабилна характеристика на епидемичния процес, протичащ в естествени условия. Значението на изследването на сезонните промени в заболяемостта от скарлатина се използва при планиране на противоепидемичните мерки и прогнозиране на динамичните промени на епидемичния процес.

Разпределението на заболелите от скарлатина по месеци в Плевенска област през периода 2000-2012 г. е представено на ***фиг. 4.*** През разглеждания период са заболели общо 1 386 лица. Случаи се наблюдават целогодишно.



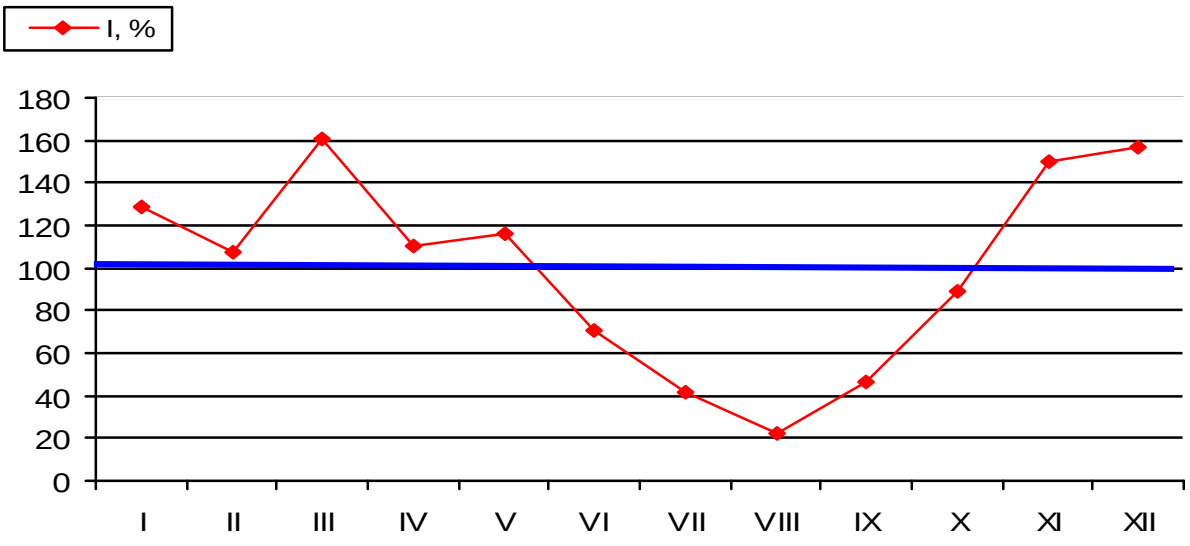
Фиг. 4. Месечно разпределение на заболелите от скарлатина в Плевенска област, 2000-2012 г.

Индексите на сезонни колебания отразяват регулярните промени в нивото на заболяемостта от скарлатина в годишната динамика *(Монев, В., 1999).* Чрез ***метода на обикновените средни*** са изчислени средните месечни стойности за изследвания период *(Ранчов, Г., 1997)* - ***табл. 1***. Общата месечна средна е **8.88** и представлява количествен показател на междусезонната заболяемост. Най-висока е средната месечна през март – 14.23, последвана от декември – 13.92 и ноември – 13.31.

Табл. 1. Разпределение на заболелите от скарлатина в Плевенска област по месеци, месечни средни, индекси на сезонни колебания, 2000-2012 г.

Година	Месец												Общо
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
2000	2	11	36	27	14	6	3	3	2	8	10	22	**144**
2001	23	24	13	8	9	9	5	3	4	9	17	7	**131**
2002	1	9	11	11	5	3	1	1	6	8	14	5	**75**
2003	19	16	12	16	13	8	0	1	2	3	7	10	**107**
2004	5	2	7	3	7	7	8	3	10	27	27	24	**130**
2005	14	15	31	24	26	15	8	5	7	18	13	10	**186**
2006	13	12	15	2	7	4	2	4	7	7	19	24	**116**
2007	21	12	15	8	18	9	4	3	2	6	18	18	**134**
2008	11	9	14	11	14	10	3	0	4	4	10	13	**103**
2009	10	1	9	6	8	2	4	1	2	2	1	6	**52**
2010	6	3	11	3	7	4	4	1	2	4	12	24	**81**
2011	17	7	5	3	5	3	4	1	3	4	15	9	**76**
2012	7	3	6	5	1	2	2	0	3	3	10	9	**51**
Общо	**149**	**124**	**185**	**127**	**134**	**82**	**48**	**26**	**54**	**103**	**173**	**181**	**1386**
Месечни средни	**11.46**	**9.54**	**14.23**	**9.77**	**10.31**	**6.31**	**3.69**	**2.00**	**4.15**	**7.92**	**13.31**	**13.92**	**8.88**
Индекси на сезонни колебания, (%)	**129.05**	**107.43**	**160.25**	**110.02**	**116.10**	**71.06**	**41.55**	**22.52**	**46.73**	**89.19**	**149.89**	**156.76**	

Получените индекси на сезонни колебания за Плевенска област са отразени на ***фиг. 5.*** Индексът за месец март е най-висок – **160.25%,** т.е. заболяемостта през този месец е с 60.25% по-висока от тази, средно за годината, възприета за 100%. Ниски индекси (под 100%) се отбелязват през периода юни-октомври. Началото и краят на сезонния подем се определят с пресечните точки на линиите на сезонните индекси и линията на общата месечна средна, възприета за 100%.

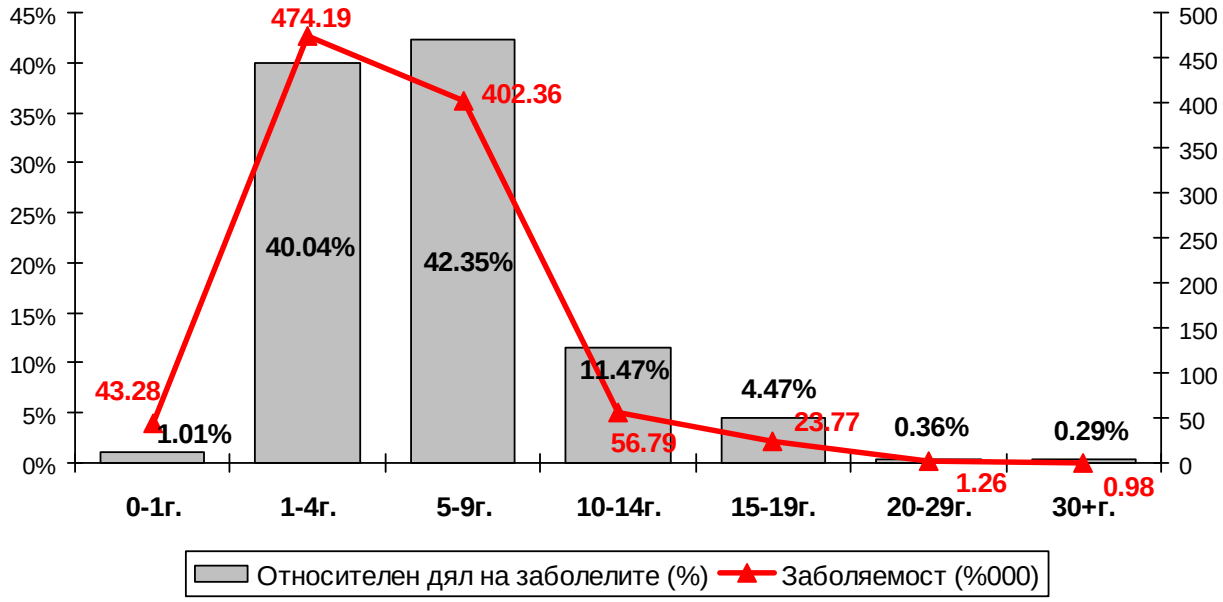


Фиг. 5. Индекси на сезонни колебания

Постепенното повишаване на заболяемостта започва от месец октомври, което се обяснява с битовите условия, свързани с натрупването на населението през есенно-зимния период. Наблюдават се два пика на висока заболяемост – започналото повишение през месец октомври достига своя пик през декември. Нова тенденция през последните години е втори пик на повишена заболяемост през месец март. Пролетният връх на кривата е разширен и обхваща месеците февруари – май.

4. Възрастово разпределение.

Възрастовата структура на заболяемостта от скарлатина не е напълно еднаква през отделните години. През периода 2000-2012 г. най-голям е абсолютният брой на заболелите във възрастовата група 5-9 години – 587 (42.35%), следван от групата 1-4 години – 555 (40.04%). Относително нисък е делът на заболелите деца до едногодишна възраст – 14 (1.01%), както и броя на заболелите в групите 20-29 години – 5 (0.36%) и над 30 години – 4 (0.29%) - ***фиг. 6.*** Скарлатината преобладава в детска възраст, 94.88% от заболяванията са до 14 години.



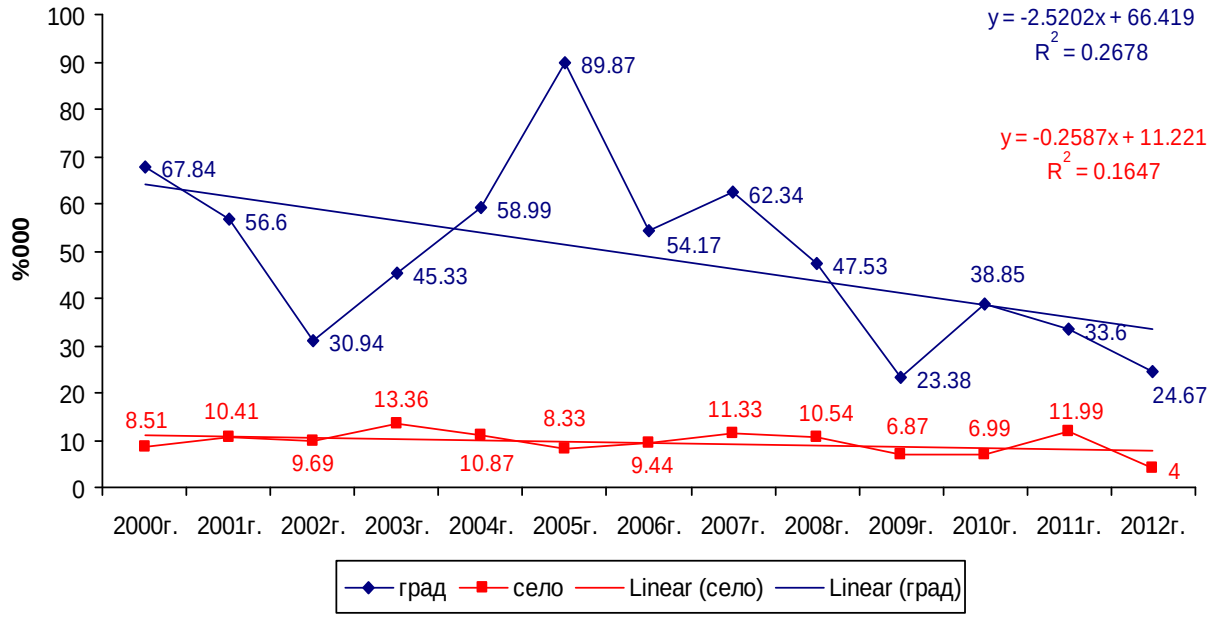
Фиг. 6. Относителен дял на заболелите (%) и заболяемост (%$_{000}$) от скарлатина по възрастови групи в Плевенска област, 2000-2012 г.

Най-висока е заболяемостта във възрастовите групи 1-4 години и 5-9 години, със средна заболяемост през разглеждания период съответно 474.19%$_{000}$ и 402.36%$_{000}$, които значително надвишават индексите както на средногодишната заболяемост, така и на заболяемостта в другите възрастови групи.

5. Разпределение по местоживеене.

Общият брой на заболелите градски жители в Плевенска област през периода е 1 254 (90.48%), заболелите от селата са 132 (9.52%). Съотношението между заболелите в градовете и това в селата варира в границите от 19.7 : 1 до 5.3 : 1 през различните години. Нееднаквото ниво на заболяемостта в градовете и селата се обяснява с различията в демографската структура на населението и социално-битовите условия на живот.

В многогодишната динамика на заболяемостта в градовете се установяват неколкократно по-високи стойности в сравнение с аналогичната заболяемост в селата. Линейният модел през разглеждания период отразява низходяща тенденция в градовете от областта; коефициент на детерминация R^2 = 0.2678; коефициент на корелация R = -0.52; рангова оценка: *значителна обратна корелационна зависимост.* Линейният модел в селата също показва низходяща тенденция; коефициент на детерминация R^2 = 0.1647; коефициент на корелация R = -0.41; рангова оценка: *умерена обратна корелационна зависимост* ***фиг. 7***.



Фиг. 7. Заболяемост от скарлатина в градовете и селата на Плевенска област, 2000-2012 г.

6. Микробиологични изследвания при скарлатина.

С цел да се установи изолируемостта на бета-хемолитичните стрептококи от група *А* сред болни, преболедували и контактни на скарлатина, са анализирани

данните от бактериологичните изследвания на 13 503 лица, изследвани в Микробиологичната лаборатория към РЗИ-Плевен – ***табл. 2.***

Табл. 2. Резултати от микробиологичните изследвания на болни, преболедували и контактни на скарлатина (данни от Микробиологичната лаборатория на РЗИ-Плевен, 2000-2012 г.)

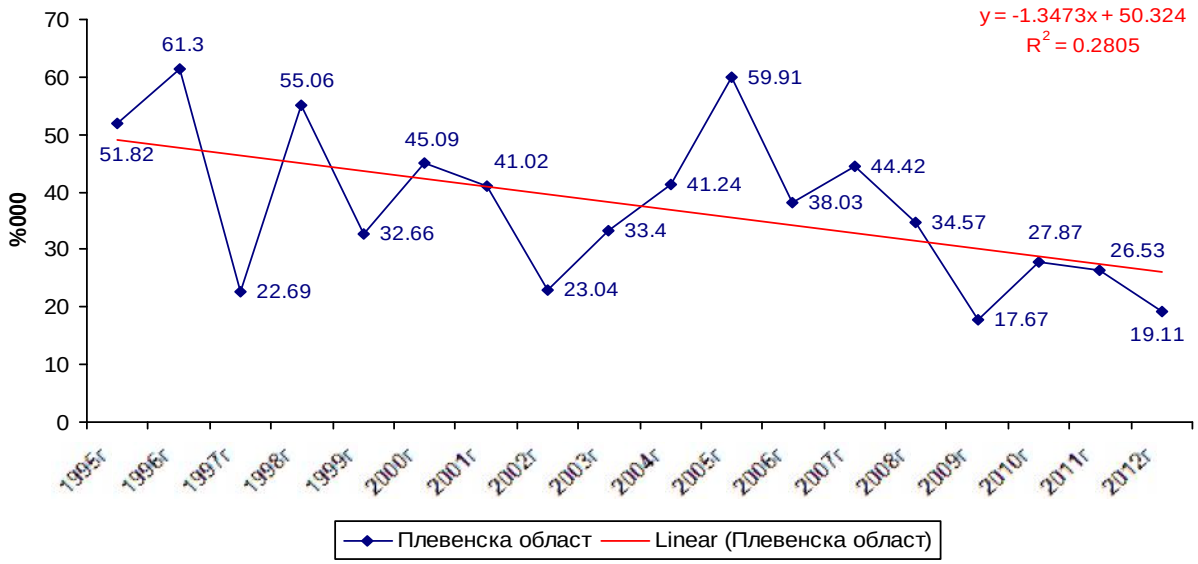
Година	Болни от скарлатина			Преболедували от скарлатина			Контактни лица		
	Брой изслед-вани	Брой положи-телни	Отн. дял (%)	Брой изслед-вани	Брой положи-телни	Отн. дял (%)	Брой изслед-вани	Брой положи-телни	Отн. дял (%)
2000	76	11	14.74	76	10	13.16	979	199	20.33
2001	95	12	12.63	72	5	6.94	815	117	14.36
2002	21	2	9.52	6	2	33.33	303	46	15.18
2003	98	15	15.31	25	4	16.00	263	30	11.41
2004	66	16	24.24	11	2	18.18	366	35	9.56
2005	81	16	19.75	4	1	25.00	1 331	96	7.21
2006	68	5	7.35	0	0	0	1 183	115	9.72
2007	14	3	21.43	0	0	0	1 407	179	12.72
2008	27	2	7.41	0	0	0	1 488	142	9.54
2009	30	1	3.33	0	0	0	747	33	4.42
2010	19	3	15.79	2	0	0	1 231	113	9.18
2011	20	2	10.00	11	1	9.09	1 266	49	3.87
2012	16	1	6.25	0	0	0	1 286	65	5.05
Общо	**631**	**89**	**14.10**	**207**	**25**	**12.08**	**12 665**	**1 219**	**9.62**

Данните включват изследвания на 631 болни от скарлатина, от който позитивни за бета-хемолитични стрептококи от група *A* са 14.10%. Проведените изследвания на 207 преболедували от скарлатина, показват че 12.08% са останали носители. Общият брой изследвани контактни лица през периода е 12665, от тях положителни са 9.62%.

3.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА БОЛНИ ОТ СКАРЛАТИНА В ПЛЕВЕНСКА ОБЛАСТ

През последните 2-3 десетилетия скарлатината се характеризира с по-леко клинично протичане и по-ниска интензивност на епидемично разпространение (*Бедулина, И.М., 2005, Генев, Г., 2009, Покровский, В.И., 2004).* Разделът отразява съвременната епидемиологична и клинико-лабораторна характеристика на скарлатината в Плевенски област.

През периода 1995-2012 г. в Плевенска област са заболели от скарлатина 2 132 лица. Средната годишна заболяемост за разглеждания период е 37.52‰, варира от 17.67‰ (2009 г.) до 61.3‰ (1996 г.). Периодът се характеризира с ниска епидемичност – индексите са под 65‰ през всичките години. Линейният модел отразява низходяща тенденция; коефициент на детерминация $R^2 = 0.2805$; коефициент на корелация R= -0.53; рангова оценка: *значителна обратна корелационна зависимост* – ***фиг. 8.***



Фиг. 8. Заболяемост от скарлатина в Плевенска област, 1995-2012 г.

В Клиниката по инфекциозни болести към УМБАЛ „Д-р Георги Странски”-Плевен през периода 1995-2012 г. са хоспитализирани 75 болни от скарлатина, които представляват 3.52% от всички заболели в областта. Разпределението на болните през различните години на горепосочения период е представено на ***табл. 3***. Относителният дял на хоспитализираните лица варира през различните години, през 1999 г. и 2001 г. няма хоспитализирани с диагноза скарлатина.

1. Демографски данни за хоспитализираните болни.

1.1. Разпределение на заболелите по пол.

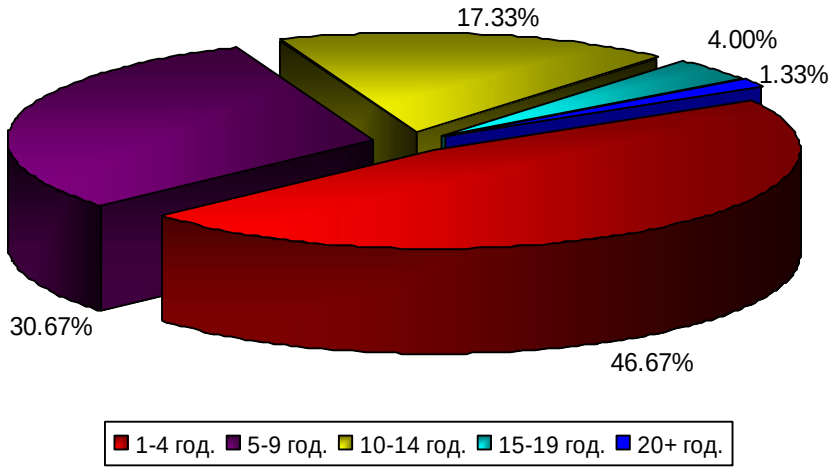
От хоспитализираните със скарлатина пациенти, 41 (54.67%) са от мъжки и 34 (45.33%) от женски пол. Съотношението е 1.2 : 1, с леко превалиране на заболелите от мъжки пол.

Табл. 3. Заболели и хоспитализирани от скарлатина в Плевенска област, 1995-2012 г.

Година	Заболели		Хоспитализирани		
	Брой	(‰000)	Брой	(‰000)	Отн. дял (%)
1995	175	51.82	1	0.33	0.57
1996	207	61.30	6	1.78	2.89
1997	75	22.69	1	0.30	1.33
1998	182	55.06	1	0.30	0.54
1999	107	32.66	0	0	0
2000	144	45.09	3	0.63	1.39
2001	131	41.02	0	0	0
2002	75	23.04	4	1.25	5.33
2003	107	33.40	5	1.59	4.67
2004	130	41.24	3	0.97	2.31
2005	186	59.91	2	0.66	1.08
2006	116	38.03	8	2.65	6.90
2007	134	44.42	9	2.98	6.72
2008	103	34.57	10	3.36	9.71
2009	52	17.67	4	1.36	7.69
2010	81	27.87	2	0.69	2.47
2011	76	26.53	7	2.41	9.21
2012	51	19.11	9	3.37	17.65
Общо	**2 132**	**37.52**	**75**	**1.37**	**3.52**

1.2. Възрастово разпределение.

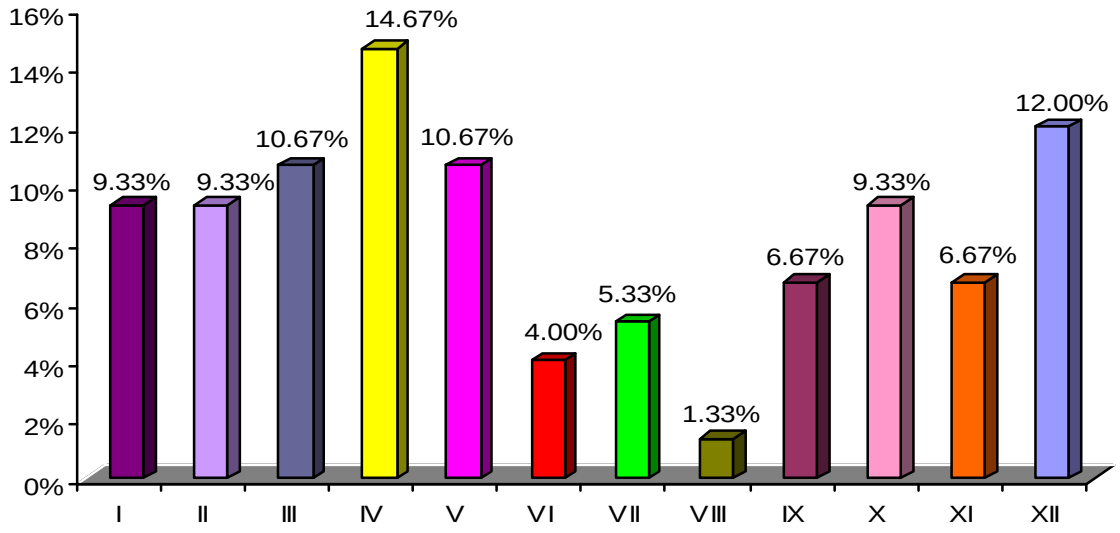
Възрастта на хоспитализираните болни варира от 1 до 21 години ($\bar{x}$ = 6.55; sd = 4.19; Me = 5.0; Mo = 4.0). Най-висок е относителният дял на заболелите във възрастовата група 1-4 години - 35 (46.67%), следван от групатите 5-9 години – 23 (30.67%) и 10-14 години – 13 (17.33%) – ***фиг. 9.*** Резултатите показват преобладаване на скарлатината в детска възраст - 94.67% от хоспитализираните са до 14 години.



Фиг. 9. Възрастово разпределение на хоспитализираните болни

1.3. Сезонно разпределение на хоспитализираните болни (по месеци).

През периода от октомври до април са хоспитализирани 54 (72%) болни от скарлатина, а през топлите месеци (май-септември) - 21 (28%) - ***фиг. 10.*** Относителният дял на заболелите през месеца на максимум (април) е единадесет пъти по-висок в сравнение с месеца на минимум (август).



Фиг. 10. Разпределение на хоспитализираните болни по месеци

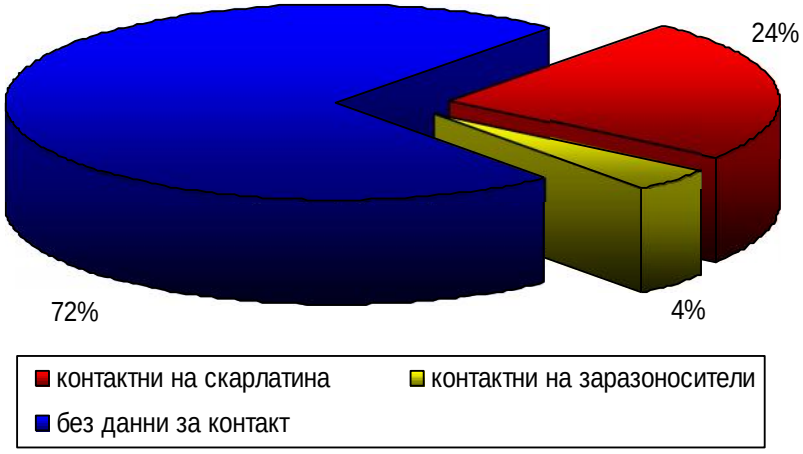
1.4. Разпределение по местоживеене.

Заболелите от градски произход са 51 (68%), заболелите от селски произход са 24 (32%). Съотношението град/село е 2.1 : 1. По-високата заболяемост от скарлатина в градовете, в сравнение със селата, е обусловена от демографската структура на населението в двата вида населени места.

2. Епидемиологични данни за вероятен източник на инфекция и принадлежност към организиран колектив.

2.1. Епидемиологични данни относно вероятен източник на инфекция.

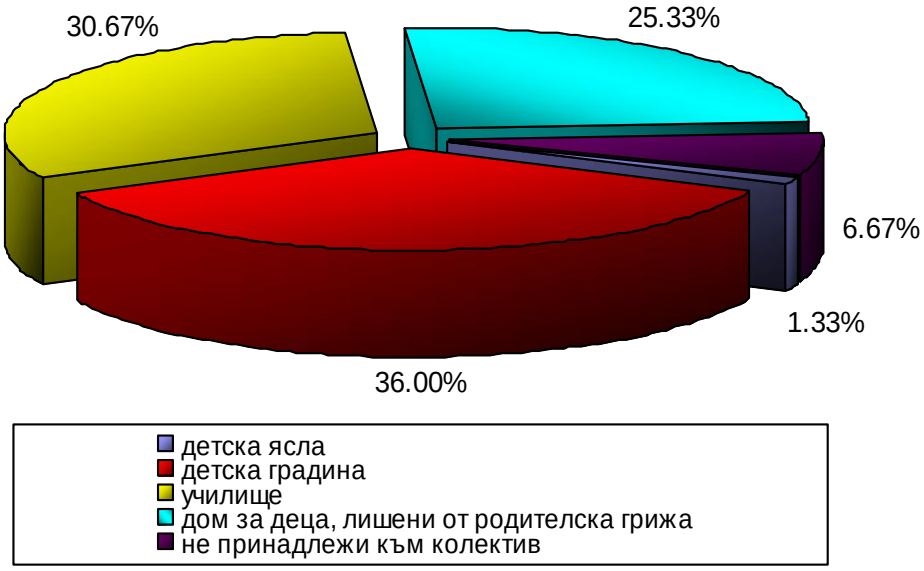
Епидемиологичните данни относно вероятният източник на инфекция показват висок относителен дял на заболелите, които в анамнезата не съобщават да са били в контакт с болни от скарлатина – 54 (72%) - ***фиг. 11.*** Това потвърждава ролята на болните със стрептококови ангини и на асимптоматичните носители като източник на инфекция и поставя въпроса за необходимостта от извършване на противоепидемични мерки спрямо различните клинични и субклинични прояви на стрептококовите заболявания.



Фиг. 11. Данни относно източника на инфекция

2.2. Епидемиологични данни относно принадлежността към организиран колектив.

По отношение принадлежността на заболелите към организиран колектив, данните показват най-голям относителен дял на децата, посещаващи детска градина – 27 (36%) и училище – 23 (30.67%) – ***фиг. 12.***



Фиг. 12. Принадлежност към организиран колектив

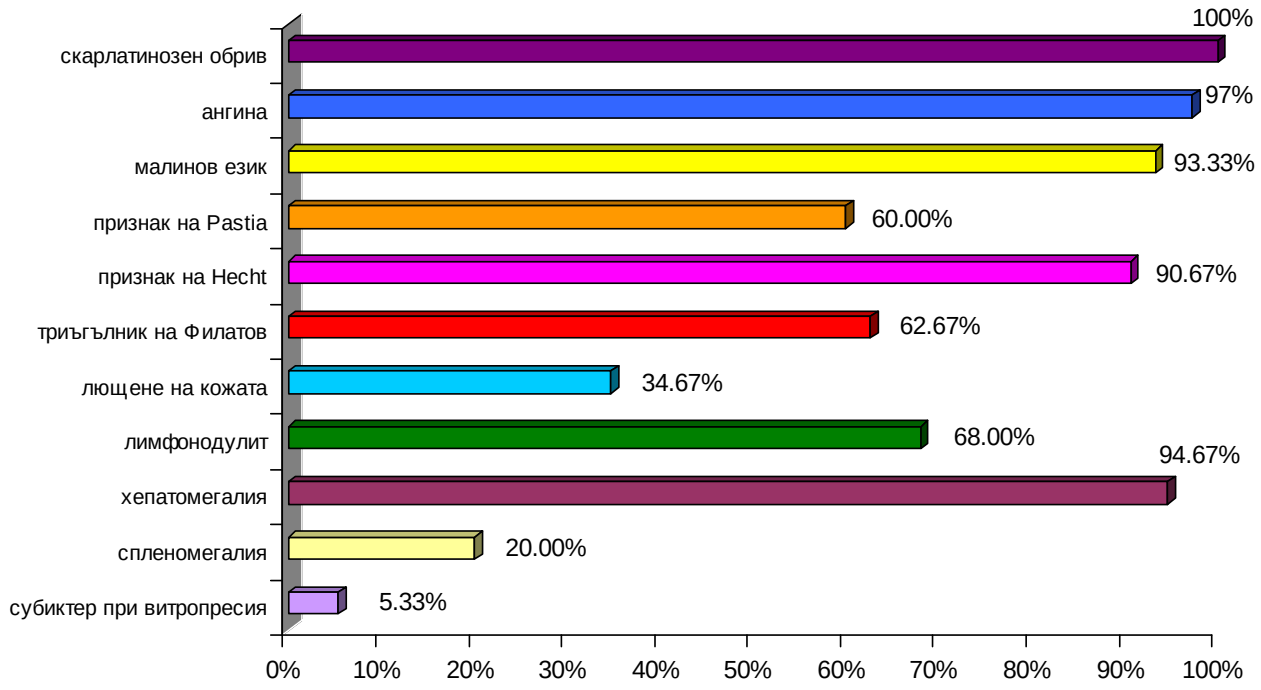
Сравнително висок е процентът на хоспитализираните деца, принадлежащи към домове за деца, лишени от родителска грижа – 19 (25.33%),

като между заболелите се установява епидемиологична връзка. Наблюдаваната огнищност в затворените детски колективи се обяснява с по-лесното осъществяване на въздушно-капковия механизъм на предаване на инфекцията поради тесния и продължителен контакт между децата. Това потвърждава необходимостта от хоспитализация по епидемиологични показания.

3. Клинични симптоми и синдроми.

Пациентите са хоспитализирани в клиниката след 1 до 5 дни от началото на клиничните прояви ($\bar{x}$ = 2.03; sd = 1.29; Me = 1.0; Mo = 1.0). Средният болничен престой варира от 3 до 14 дни ($\bar{x}$ = 7.1; sd = 2.37; Me = 6.0; Mo = 5.0), в зависимост от тежестта на клиничното протичане.

Характеристиката на клиничните симптоми е представена на ***фиг. 13.*** Заболяването започва остро при 100% от хоспитализираните. Началната триада от повишена температура, болки в гърлото и повръщане, са установени съответно при 75 (100%), 65 (86.67%) и 31 (41.33%) от пациентите. Според степента на повишение на температурата, болните са разпределени в три групи: със субфебрилна температура (до 38^0C) – 8 (10.67%), с умерено висока (до 39^0C) – 49 (65.33%) и с висока температура (над 39^0C) – 18 (24%).



Фиг. 13. Изява на клиничните симптоми

Основните клинични синдроми при скарлатината – обривен и ангинозен са налице съответно при 75 (100%) и 73 (97.33%) от болните. Ангината е определена като катарална при 52 (69.33%), фоликуларна при 4 (5.33%) и лакунарна при 17 (22.67%). При 2 (2.67%) от пациентите (с екстрабукална форма на скарлатина – съответно след травма и след изгаряне) липсва характерният ангинозен синдром. Обложен език, с бял налеп – *„ягодов език”*, е установен при 70 (93.33%) от болните. След третия ден се наблюдава очистване на налепа – *„малинов език”*.

Петдесет и двама (69.33%) от болните съобщават за поява на обрива до 24-ия час от началото на заболяването, при 23 (30.67%) от пациентите обривът се е появил до 48-ия час. Дифузно хиперемирана кожа, с набъбнали космени фоликули – *„cutis anserina”*, е установена при 67 (89.33%) от пациентите. Характерният за скарлатината триъгълник на околоустна бледост (триъгълник на *Филатов*) е наблюдан при 47 (62.67%) от болните.

Според степента на изразеност, скарлатинозният обрив е определен като оскъден при 5 (6.67%), средно изразен при 45 (60%) и силно изразен при 25 (33.33%) от пациентите. Характерната за скарлатинния екзантем капиляротоксикоза е установена чрез симптомите на *Pastia* и *Hecht*, които са позитивирани съответно при 45 (60%) и 68 (90.67%) от болните. Типичната еволюция на обрива, с последваща десквамация по шията и гърдите – трицевидна, а по дланите и ходилата ламелозна, е установена при 26 (34.67%) от проучените болни. Продължителността на обрива варира от 3 до 7 дни ($\bar{x}$ = 4.45; sd = 0.93; Me = 4.0; Mo = 4.0).

При част от пациентите са налице гастроинтестинални симптоми: коремни болки - при 24 (32%), диарични изхождания без патологични примеси – при 7 (9.33%) от хоспитализираните.

Лимфонодуломегалията и хепатоспленомегалията се явяват второстепенни синдроми при скарлатина. Регионален лимфонодулит е установен при 51 (68%) от пациентите. При проучените пациенти, хепатомегалия е наблюдавана при 71 (94.67%). Спленомегалия е установена при 15 (20%) от заболелите.

При проучените пациенти са наблюдавани следните клинични синдроми: токсиинфекциозен синдром (100%), обривен (100%), ангинозен (97.33%), хепатоспленомегален (20%), лимфонодуларен (68%).

4. Ранни усложнения.

Ранните усложнения настъпват в първите 5-10 дни от началото на заболяването. Те имат бактериална или токсична генеза. При 9 (12%) от хоспитализираните болни са диагностицирани ранни усложнения: бронхит при 5 (6.67%), бронхопневмония при 2 (2.67%), отитис медия супоративa при 1 (1.33%) и токсичен миокардит при 1 (1.33%).

5. Клинични форми в зависимост от тежестта на протичане.

Въз основа на комплексното проучване на клиничните симптоми и синдроми (степен на изразеност на токсиинфекциозния синдром, промените в гърлото, характеристика на обрива, хепатомегалия, налични ранни усложнения и др.) и на базата на лабораторните показатели, болните са разделени в три групи: пациенти с лека форма на скарлатина - 20 (26.67%), със средно тежка форма - 49 (65.33%) и с тежка токсична форма - 6 (8%).

6. Лабораторни показатели.

6.1. Микробиологично изследване.

Микробиологичното изследване на гърлен секрет е положително за *Streptococcus pyogenes* при 7 (9.33%) от заболелите. Ниският процент на изолируемост на бета-хемолитичен стрептокок от група *A*, се обяснява с предварително започналата (амбулаторно) антимикробна терапия при сравнително голям дял от пациентите – 28 (37.33%). Изолирането на стрептококи от гърлото е важно за потвърждаване на диагнозата, но не винаги има абсолютно доказателствено значение, защото може да бъде открито и при здрави лица поради широко разпространеното носителство *(Генев, Г., 2009).* Поставянето на диагнозата в тези случаи се основава на данните от клиничната картина, лабораторните изследвания и епидемиологичната анамнеза.

6.2. Проучвания на параклинични показатели при скарлатина.

6.2.1. Хематологични показатели.

Проучванията включват рутинни хематологични показатели: хемоглобин, еритроцити, хематокрит, левкоцити (общ брой и диференциална кръвна картина - ДКК), тромбоцити, MCV, СУЕ. Показателите са изследвани в началото и в края на лечението.

При постъпване левкоцитоза е установена при 56 (74.67%) от болните, нормоцитоза при 19 (25.33%). Сравнителното проучване в динамика показва

достоверно намаляване на броя на левкоцитите при дехоспитализация, като при 17 (22.67%) от болните не достигат норма – ***табл. 4.***

Табл. 4. Общи хематологични показатели при болни от скарлатина

Показател	При хоспитализация				При дехоспитализация				P
	$\bar{x}$	sd	min	max	$\bar{x}$	sd	min	max	
Еритроцити (x 10^{12}/l)	4.51	0.47	3.4	5.7	4.50	0.42	3.9	5.74	P=0.864
Левкоцити (x 10^{9}/l)	14.29	6.82	4.7	41.5	8.67	2.52	4.2	18.0	**P=0.000**
Тромбоцити (x 10^{9}/l)	287.43	84.25	127	474	318.41	82.66	172	561	**P=0.024**
Хемоглобин (g/l)	119.97	13.43	90	146	118.79	12.17	81	151	P=0.571
Хематокрит	0.35	0.04	0.28	0.43	0.36	0.04	0.28	0.46	P=0.146
MCV (fl)	79.01	5.14	62	91	79.58	4.68	63	90	P=0.478

Хемоглобина, еритроцитите, хематокрита и MCV, сравнително проучени в динамика, не показват статистически значима промяна в началото и в края на лечението, (p>0.05).

Ускорено СУЕ се установява при 63 (84%) от пациентите. Проследяването в динамика показва достоверно забавяне на СУЕ, но при 27 (36%) СУЕ не достига нормални стойности при дехоспитализация - ***табл. 5.***

Табл. 5. СУЕ при болни от скарлатина (по Westergren, mm)

СУЕ по Westergren (mm)	При хоспитализация				При дехоспитализация				P
	$\bar{x}$	sd	min	max	$\bar{x}$	sd	min	max	
I час	23.56	15.42	4	90	13.36	7.91	3	42	**P=0.000**
II час	41.57	23.75	11	150	25.83	15.12	6	85	**P=0.000**

6.2.2. Левкограма.

Промените в бялата кръвна картина са характерни и имат определено диагностично значение. От левкограмата при постъпване, неутрофилия с олевяване е уточнена при 56 (74.67%) от болните. Проследяването в динамика на сегментоядрените и пръчкоядрени неутрофили показва достоверно им намаляване – ***табл. 6.***

Табл. 6. Левкограма при болни от скарлатина

Показател	При хоспитализация				При дехоспитализация				P
	$\bar{x}$	sd	min	max	$\bar{x}$	sd	min	max	
Левкоцити (x 10^{9}/l)	14.29	6.82	4.7	41.5	8.67	2.52	4.2	18.0	**P=0.000**
Пръчкоядрени	0.10	0.13	0	0.52	0.04	0.08	0	0.47	**P=0.001**
Сегментоядрени	0.59	0.16	0.18	0.92	0.52	0.15	0.22	0.82	**P=0.002**
Еозинофили	0.05	0.05	0	0.18	0.03	0.04	0	0.15	**P=0.001**
Моноцити	0.05	0.03	0	0.14	0.05	0.03	0	0.16	P=0.384
Лимфоцити	0.21	0.11	0.02	0.53	0.35	0.13	0.08	0.64	**P=0.000**

В левкоцитната формула е отчетена еозинофилия след 3-ия ден (достигаща до 0.18) при 40 (53.33%) от болните. Динамичното проследяване на еозинофилите показва статистически значимо намаляване, но не достигат до нормални стойности при 16 (21.33%) от болните. Наблюдаваното едновременно увеличение на неутрофилите и еозинофилните клетки е особено характерно за скарлатината и е с важно диагностично значение *(Генев, Г., 2001).*

Лимфопения е отчетена при 30 (40%) от пациентите в началото на лечението. Динамичното проследяване на лимфоцитите показва достоверното им повишаване при дехоспитализация. Сравнителното изследването на моноцитите в динамика не показва статистически значима промяна в началото и в края на лечението.

Проучванията върху чернодробно-биохимичните показатели и уринния анализ не показват статистически значими отклонения.

7. Терапия.

Проведено е комплексно етиологично, патогенетично и симптоматично лечение, съобразено с тежестта на клиничното протичане.

Високата чувствителност на стрептококите към пеницилина е решаващ фактор в лечението на скарлатината и борбата с ранните и късни усложнения на стрептококовата инфекция. Като средство на избор е използван *Penicillin G* - при 53 (70.67%) от пациентите. При тежките клинични форми са приложени цефалоспорини III генерация *(Ceftriaxone)* - при 22 (29.33%) от болните. Продължителността на проведеното парентерално антибиотично лечение варира от 5 до 11 дни ($\bar{x}$ = 6.69; sd = 1.82; Me = 7.0; Mo = 7.0), в зависимост от тежестта на клиничното протичане. Парентералното антибиотично лечение е продължено с перорално *(Amoxicillin, Cefuroxim, Clarithromycin).* Приключването на етиологичното лечение е съобразено с подобряване на обективното състояние на болните и нормализиране на параклиничните показатели (ПКК, СУЕ).

Патогенетичното лечение включва флуидотерапия с глюкозно-левулозни разтвори и съдоукрепващи средства (Calcium gluconicum, Vitamin C). Флуидотерапия е приложена при 55 (73.33%) от болните, в количества според възрастта и тяхното обективно състояние. Продължителността на вливанията варира от 2 до 10 дни и се определя от степента на подобряване на пациентите (n= 55; $\bar{x}$ = 3.95 дни; sd = 1.59; Me = 3.0; Mo = 3.0). След проведеното комплексно лечение е установен благоприятен изход при всички лекувани болни.

3.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ОСТРИТЕ СТРЕПТОКОКОВИ ТОНЗИЛОФАРИНГИТИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Многобройни проучвания дават основание да се приеме, че стрептококите от група *A* са причинители на 15 до 30% от острите тонзилофарингити (ОТФ) в детска възраст *(Bisno, A.L., 2001).* Заболяемостта от стрептококови ОТФ варира в различните страни, както и в рамките на една страна, което се определя от сезона, възрастовата група, социално-икономическите условия, фактори на външната среда, качеството на здравната система *(Kaplan, E.L., 1996).*

1. Заболяемост от остри и хронични инфекции на ГДП в Плевенска област.

В нашата страна не съществуват точни данни за честотата на острите фарингити и тонзилофарингити сред детското население, в резултат на което е трудно да се определят динамиката и тенденциите на епидемичния процес. Това се дължи преди всичко на различните критерии при диагностицирането им, на недостатъчното използване на микробиологичното изследване, както и на непълната регистрация.

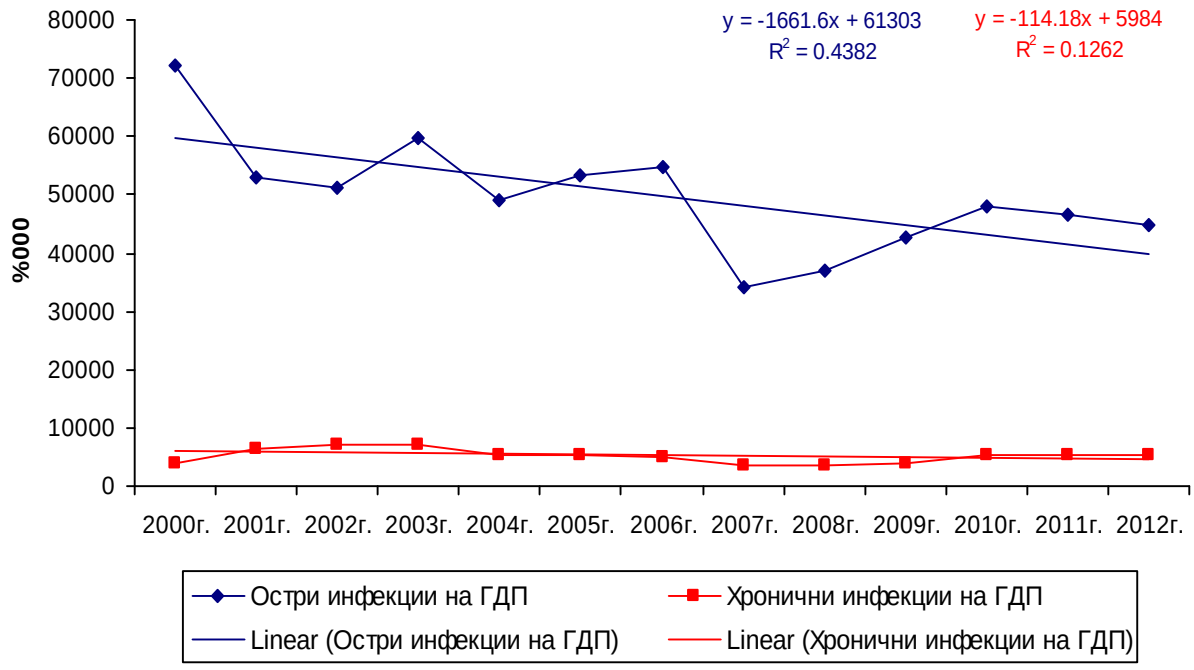
На ***табл. 7*** са представени статистическите данни на РЗИ-Плевен за регистрираната заболяемост от остри и хронични инфекции на ГДП сред деца от 0 до 17 годишна възраст в Плевенска област за периода 2000-2012 г. Данните включват заболяванията с вирусна и бактериална етиология. Графата остри инфекции на ГДП съдържа обобщения брой на следните нозоологичните единици: остър назофарингит, остър синуит, остър фарингит, остър тонзилит, остър ларингит и остър трахеит, както и остри инфекции на ГДП с множествена и неуточнена локализация (J00-J06). В групата на хроничните инфекции на ГДП са включени: хроничен ринит, хроничен назофарингит, хроничен фарингит и хроничен синуит (J31-J32) и хронични болести на тонзилите и аденоидите (J35).

През разглеждания период са регистрирани 337 060 случая на остри инфекции на ГДП и 35 046 хронични инфекции на ГДП в детска възраст. Заболяемостта от остри инфекции на ГДП е висока - варира от 34 022.72‰$_{000}$ до 72 005.49‰$_{000}$, средната заболяемост за периода е 49 671.9‰$_{000.}$ Заболяемостта от хронични инфекции на ГДП варира от 3 457.57‰$_{000}$ до 7 190.69‰$_{000}$, средната заболяемост за периода е 5 184.71‰$_{000.}$

Табл. 7. Заболяемост от остри и хронични инфекции на ГДП сред деца (0 до 17 г.) в Плевенска област, 2000-2012 г.

Година	Остри инфекции на ГДП		Хронични инфекции на ГДП	
	Брой	Заболяемост (‰$_{000}$)	Брой	Заболяемост (‰$_{000}$)
2000	43 505	72 005.49	2 445	4 046.74
2001	32 163	52 895.32	3 907	6 425.46
2002	30 100	51 155.68	4 231	7 190.69
2003	34 045	59 722.83	4 098	7 188.84
2004	26 950	49 030.31	2 932	5 334.21
2005	28369	53 397.46	2 871	5 403.93
2006	28 179	54 702.69	2 595	5 037.56
2007	17 043	34 022.72	1 732	3 457.57
2008	17 976	36 885.19	1 724	3 537.49
2009	20 243	42 538.03	1 785	3 750.94
2010	20 000	47 856.05	2 195	5 252.20
2011	19 725	46 617.98	2 293	5 419.27
2012	18 762	44 904.50	2 238	5 356.37

Анализът на данните показва високи индекси, надвишаващи всяка масова инфекциозна болест, въпреки отчетената през последните години низходяща тенденция на регистрираните остри инфекции на ГДП, (R^2 = 0.4382; R = - 0.66) - ***фиг. 14***.



Фиг. 14. Динамика на заболяемостта от остри и хронични инфекции на ГДП сред деца (0-17 г.) в Плевенска област, 2000-2012 г.

2. Групова принадлежност на изолираните бета-хемолитични стрептококи *(BHS).*

Извършеното проспективно епидемиологично проучване през периода септември 2010 – септември 2012 година в гр. Плевен обхваща 1 332 деца със спорадични форми на ОТФ. Структурно-демографските данни на изследваните деца и на положителните за *GAS* са представени на ***табл. 8.***

Табл. 8. Структурно-демографски данни

	Общ брой изследвани (n = 1 332)	**Положителни за *GAS* (n = 115)**
Възраст (в години)		
$\bar{x}$ ± sd	5.10 ± 3.54	5.67 ± 3.77
Median	4	5
Граници на вариране	1 ÷ 17	1 ÷ 17
Пол (брой, %)		
Момчета	597 (44.82%)	58 (50.43%)
Момичета	735 (55.18%)	57 (49.57%)

Относителният дял и груповата принадлежност на изолираните *BHS* са представени на ***табл. 9.*** Резултатите показват доминиране на *GAS* (8.63%) и незначителната роля на *GCS* (0.90%) и *GGS* (0.75%) в етиологията на ОТФ.

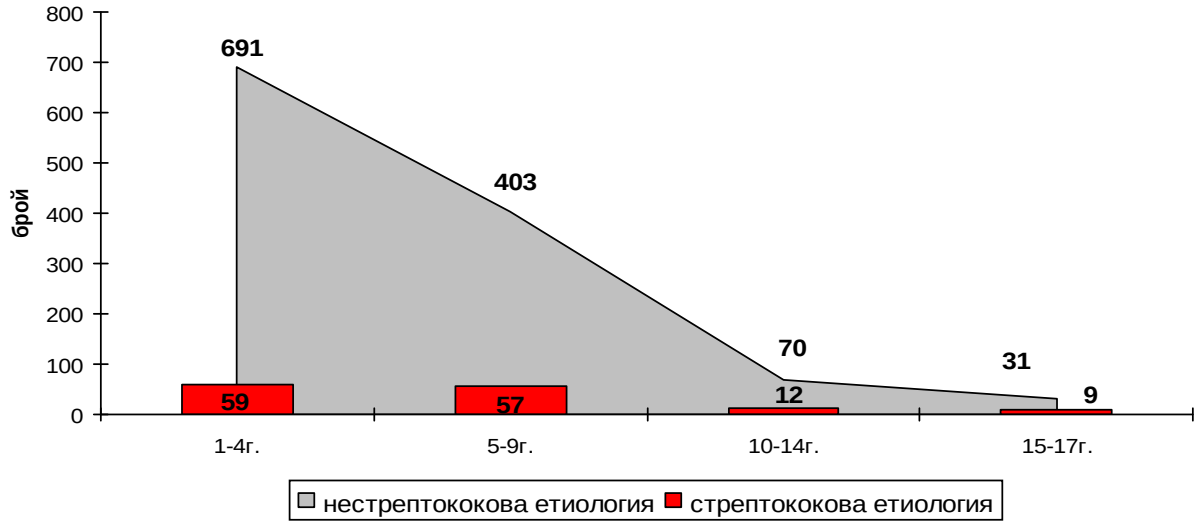
Табл. 9. Относителен дял и групова принадлежност (по Lancefield) на изолираните BHS

Серологични групи	**Брой, (n)**	**Отн. дял, (%)**
Бета-хемолитични стрептококи, *(BHS)*	137	10.29
Група A стрептококи, *(GAS)*	**115**	**8.63**
Група C стрептококи, *(GCS)*	12	0.90
Група G стрептококи, *(GGS)*	10	0.75

По данни от проучвания на *Стоянова, М., (1984)*, относителният дял на стрептококовите ОТФ варира от 20 до 35%, от които 70 до 90% са причинени от стрептококи от група *A. GAS* се откриват с различна честота в различните части на света – от 4.1% в Тайван *(Shih, C.T. et al., 2012)* до 44% в Хърватска *(Begovac, J. et al., 1993).* В страните с тропичен климат, за разлика от страните с умерен климат, преобладават стрептококите от групи *C* и *G (Gonzalez-Lama, Z., et al., 2000).* Прието е, че фарингитът, причинен от група *C* и *G* стрептококи, не представлява риск за развитие на ревматизъм или остър гломерулонефрит *(Carapetis, J., et al., 2005).*

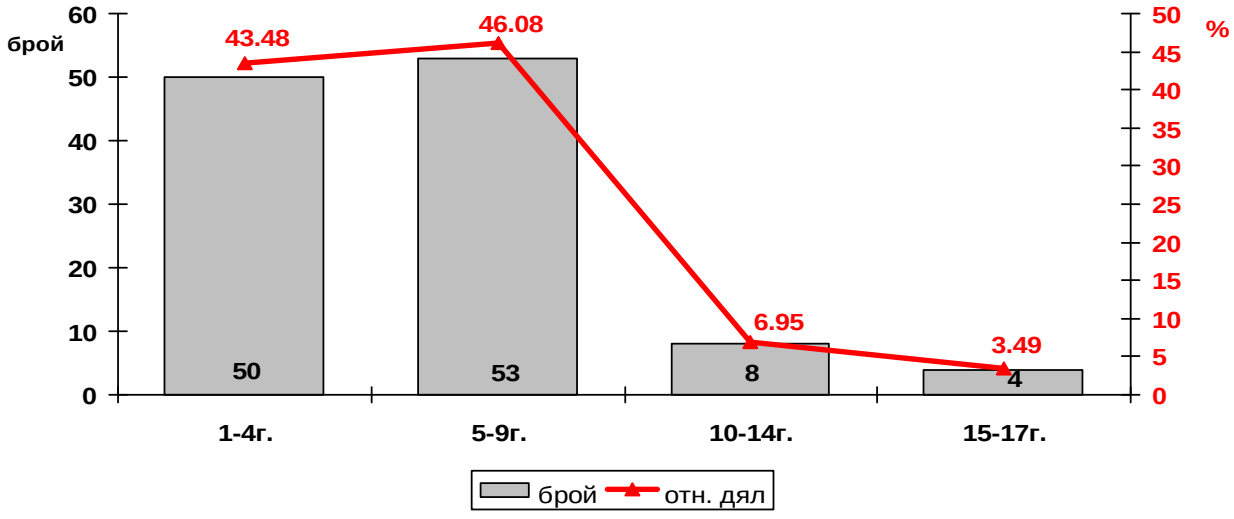
3. Възрастово разпределение.

Нестрептококовите ОТФ значително превалират над стрептококовите – 1195 (89.71%) и в основната си част са етиологично обусловени от вируси. Нестрептококовите ОТФ са доминиращи във възрастовата група 1-4 години – 691 (57.83%), следвани от групата 5-9 години с 403 (33.72%) - ***фиг. 15.***



Фиг. 15. Възрастово разпределение на заболелите от ОТФ със стрептококова и нестрептококова етиология

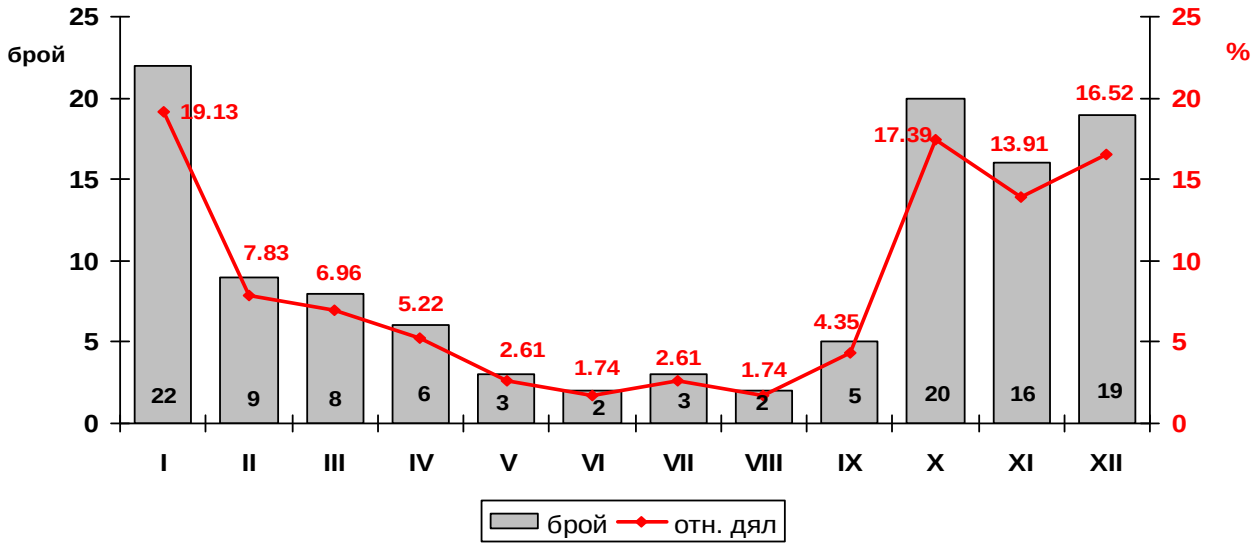
Най-често са изолирани стрептококи от група *A* при заболелите деца във възрастовата група 5-9 години – 53 (46.08%), следвани от групата на 1-4 години – 50 (43.48%) – ***фиг. 16.*** Най-висок е относителният дял стрептококовите ОТФ при 5-годишните деца – 22 (19.13%).



Фиг. 16. Възрастово разпределение на заболелите с ОТФ, причинени от GAS

4. Разпределение по месеци.

В умерения климат острото стрептококово възпаление на гърлото се наблюдава най-често през студените месеци *(Георгиев, П., 1978; Клейменов, Д., 2009).* Месечното разпределение на заболелите със стрептококови група *A* ОТФ е представено на ***фиг. 17.***

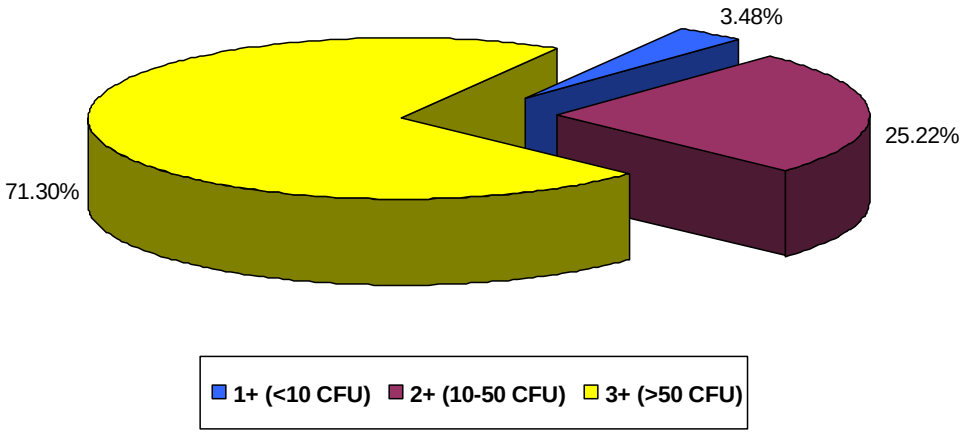


Фиг. 17. Месечно разпределение на ОТФ, причинени от GAS

През периода на сезонен подем (октомври–април) са заболели 86.96% от децата. Значително повишаване на броя на заболелите се наблюдава през месец октомври (17.39%), с пик през януари (19.13%). В междусезонния период (май–септември) са заболели 13.04% от проучваните деца. Формирането на организирани колективи, както и частичното им обновяване, отразява годишната динамика на заболяемостта от ОТФ. През студените месеци на годината се активизира механизма на предаване в условията на продължително пребиваване в затворени помещения, тесни битови и социални контакти.

5. Степен на растеж на стрептококите върху кръвен агар.

При определянето на относителния брой на *GAS* колониите върху кръвен агар е общоприета 3-степенна скала: 1+ (≤10 CFU), 2+ (11-50 CFU) и 3+ (>51 CFU) *(Johnson, D.R. & E.L. Kaplan, 1996).* Данните от нашето проучване демонстрират превалиране на 3+ групата (71.30%) - ***фиг. 18.***



Фиг. 18. Степен на растеж на GAS върху кръвен агар

Различни проучвания *(Breese, B. et al., 1970; Bell, S., 1976; Георгиев, П., 1978)* показват значителен растеж на *BHS*, представляващи над половината от общия брой колонии в първичната посявка, при болни с клинични признаци на стрептококов ОТФ, за разлика от безсимптомните носители, при които се откриват единични колонии. Тези данни съответстват на нашите резултати. Изследванията през последните години обаче, не откриват корелация между броя на CFU и клиничната категория *(Martin, J. et al., 2004; Seon-Ju Kim, 1999; Pichichero, M. et al., 1999).*

6. Епидемиологично типизиране – асоциация между M- и T-серотип и продукция на SOF при *GAS.*

Щамовата характеристика на *Streptococcus pyogenes* традиционно се основава на серологичното определяне на M-серотипа. Допълнителното определяне на T-серотипа и продукцията на serum opacity factor (SOF) дава важна информация, която подпомага и допълва M-серотипирането. Различни M-типове *Streptococcus pyogenes* могат да притежават един и същ T-серотип, и в същото време един M-тип може да има различни T-серотипа *(WHO, 2004).*

Johnson & Kaplan (1993) представят специфичната корелация между T- и M-серотип и продукцията на SOF. Тази класификация е допълнена от същите автори през 2006 г. с внедряването на ДНК методите: *emm*-sequence typing *(Beall, B. et al., 1996); sof*-gene detection and sequencing *(Beall, B. et al., 2000)*. Определянето на M- и T-серотип и продукция на SOF в комбинация е познато като *„система за епидемиологично типизиране”*. Методът на типизиране дава

възможност за определяне вероятния източник на инфекция, епидемиологичните връзки, както и циркулацията на основни вирулентни щамове в региона.

Направените от нас изследвания показват циркулиране на двадесет М-серотипа при деца със спорадични форми на ОТФ в Плевенски регион. Доминиращи са серотипове М25 (24.35%), М8 (11.30%) и М12 (11.30%) в комбинация с различни Т-серотипове/комплекси – ***табл. 10***.

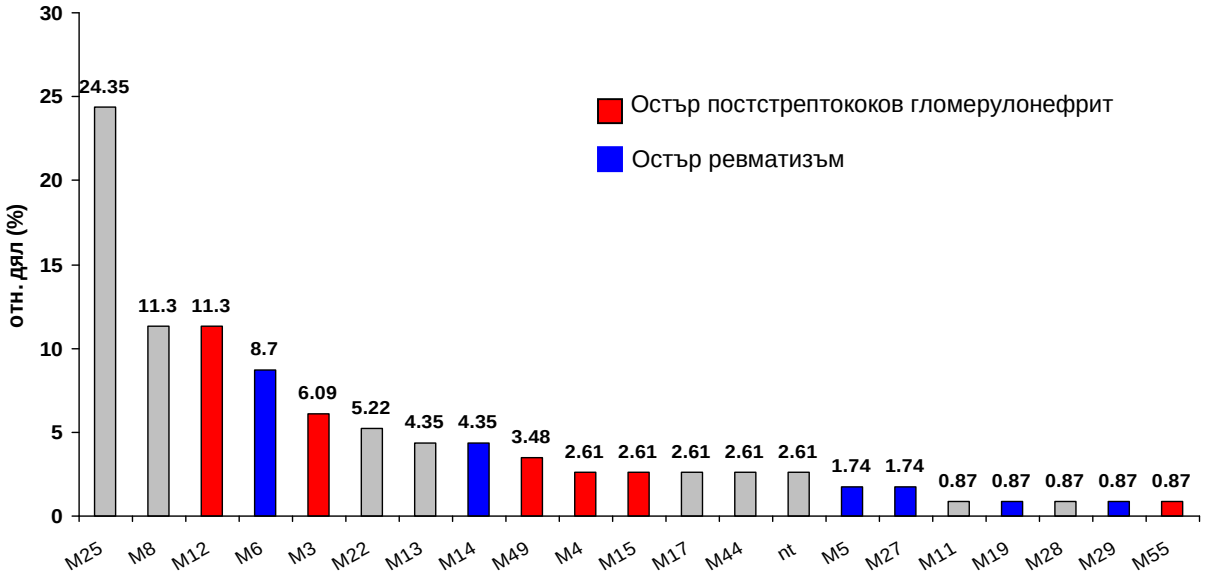
Табл. 10. Асоциация между М- и Т-серотип и продукцията на SOF

№	М-серотип	Т-серотип/ комплекс	Продукция на SOF	Щамове *GAS*, (n = 115)	
				Брой, (n)	Отн. дял, (%)
1.	M3	T3/13/B3264	SOF-	6	5.22
2.	M3	T13	SOF-	1	0.87
3.	M4	T4	SOF+	3	2.61
4.	M5	T5	SOF-	2	1.74
5.	M6	T6	SOF-	10	8.70
6.	M8	T8	SOF+	11	9.57
7.	M8	T8/Imp.19	SOF+	2	1.74
8.	M11	T5	SOF+	1	0.87
9.	M12	T12	SOF-	11	9.57
10.	M12	T27	SOF-	2	1.74
11.	M13	T13	SOF+	3	2.61
12.	M13	T3/13/B3264	SOF+	2	1.74
13.	M14	T14	SOF-	5	4.35
14.	M15	T15	SOF-	3	2.61
15.	M17	T23	SOF-	1	0.87
16.	M17	T47	SOF-	2	1.74
17.	M19	T9	SOF-	1	0.87
18.	M22	T22	SOF+	6	5.22
19.	M25	T25	SOF+	18	15.65
20.	M25	T8/25	SOF+	1	0.87
21.	M25	T25/Imp.19	SOF+	4	3.48
22.	M25	TImp.19	SOF+	5	4.35
23.	M27	T5/12	SOF+	2	1.74
24.	M28	T28	SOF+	1	0.87
25.	M29	T4/28	SOF-	1	0.87
26.	M44	T44	SOF+	3	2.61
27.	M49	T14	SOF+	4	3.48
28.	M55	T25	SOF-	1	0.87
29.	Нетипабилни (nt)			3	2.61

ОТФ може да причини всеки от известните досега серотипове стрептококи от група *A*. Някои антигенни варианти се изолират по-често, но не се приема

съществуването на специфични „ангинозни" серотипове. При изследване на спорадични стрептококови ОТФ, *Георгиев, П. (1978)* намира с най-висока честота серологичните М-типове 12, 6, 2 и 14, като обобщава, че по-голямото разпространение на тези серотипове съответства на общото типово разпределение в страната през периода на проучването. *Martin, J. et al. (2004)* извършват 4-годишно лонгитудинално проучване сред деца в училищна възраст. Той установява тринадесет М-типа (1, 3, 4, 5, 6, 12, 22, 28, 28, 75, 77, 89 и 94), циркулиращи през периода, със средно 9 М-типа годишно. Доминиращите М-типове са различни през четирите години на проучването.

Обобщени данни на експерти на *WHO (2004)* показват, че изолираните от нас М-серотипове 3, 4, 12, 15, 49 и 55 са част от тези, свързани с развитието на остър постстрептококов гломерулонефрит. М-серотипове 5, 6, 14, 19, 27 и 29, доказани в това проучване, са свързани с усложнения от остър ревматизъм – ***фиг. 19***.



Фиг. 19. М-серотипове, свързани с късни усложнения

7. Щамово съответствие с експерименталната 26-валентна *GAS* ваксина.

Резултатите от това проучване имат важно значение при разработването на стрептококова ваксина. Към настоящия момент в процес на разработка са няколко вида ваксини, от които само 26-валентната М-протеин базирана ваксина (включваща М типове 1, 1.2, 2, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 18, 19, 22, 24, 28, 29, 33, 43, 59, 75, 76, 77, 89, 92, 94, 101, 114) е достигнала до ниво на клинично изпитване

(McNeil, S., et al., 2005; Dale, J.B., 2008). Данни от последни епидемиологични проучвания върху стрептококовите инфекции в Северна Америка показват, че 26-валентната ваксина съдържа 85-90% от М-типовете, причиняващи фарингити и инвазивни инфекции в САЩ, Канада и Мексико. Ваксината има ограничено покритие на щамове *GAS*, разпространени в Африка и средно ниво на покритие в Азия и Близкия Изток. Това показва, че е необходима алтернативна формулировка в различните региони на света. В допълнение, съществуват сигнификантни различия в М-типовото разпространение, както по региони, така и в зависимост от клиничните форми *(Steer, A., et al., 2009).*

На ***Фиг. 20*** е отразено теоретичното покритие на изолатите от Плевенски регион с експерименталната ваксина. Ваксиналното покритие е определено като съотношение на щамовете от региона към тези, съдържащи се във ваксината. От изолираните от нас М-типове, 38.46% (10/26) са включени в 26-валентната М-протеин базирана ваксина. Най-разпространеният М25 тип (24.35%), както и М8 (11.30%), не се съдържат в експерименталната ваксина. Резултатите от това проучване показват, че тази ваксината би имала ниско ниво на покритие в България, подобно на страните от Африка.

Фиг. 20. Теоретично покритие на експерименталната 26-валентна стрептококова ваксина

Съществува вероятност от промяна в циркулиращите М-типове в рамките на сравнително кратък период от време. Нашето проучване подчертава необходимостта от провеждането на допълнителни молекулярно-епидемиологични изследвания, при евентуално въвеждане на поливалентни

ваксини, с цел определяне на преобладаващите М-типове за по-продължителен период.

8. Антимикробна чувствителност на изолираните щамове *GAS.*

В литературата до момента не е описана резистентност към *Penicillin* на *Streptococcus pyogenes*, въпреки употребата му като антибиотик на избор в лечението на инфекции, предизвикани от този патоген. Промяната в честотата на резистентността е препоръчително да се проследява периодично, с цел оптимизиране на етиотропното лечение.

Резултатите от проучването показват, че всички изолирани щамове *GAS* са чувствителни на *Penicillin, Cefotaxime, Vancomycin* и *Clindamycin*. Много ниска е резистентността към *Erythromycin* и *Ofloxacin* и малко по-висока към *Tetracycline* – ***табл. 11***.

Табл. 11. Антимикробна чувствителност на изолираните щамове GAS

Антибиотик	Чувствителни (S)	Резистентни (R)
Penicillin (P)	115 (100%)	0 (0%)
Cefotaxime (CTX)	115 (100%)	0 (0%)
Vancomycin (Va)	115 (100%)	0 (0%)
Tetracycline (Te)	109 (94.78%)	**6 (5.22%)**
Ofloxacin (OFX)	113 (98.26%)	**2 (1.74%)**
Erythromycin (E)	113 (98.26%)	**2 (1.74%)**
Clindamycin (CC)	115 (100%)	0 (0%)

Макролидна резистентност е установена в много страни още през 70-те години на миналия век. Счита се, че е свързана с хипервариабилния регион на *emm*-гена, кодиращ М-протеина *(Logan, L.K. et al., 2012).* Макролидната резистентност води до незадоволителни резултати при лечението на стрептококовите инфекции, което може да се окаже причина за развитие на късни усложнения.

Резултатите от проучването кореспондират с данните на НРЛ по Патогенни коки, дифтерия и анаероби към НЦЗПБ, която отчита ниско ниво на макролидната резистентност (0.5–4.1%) в нашата страна *(Decheva, A., et al., 2006).* През последните години висока честота на макролидна резистентност установяват някои изследователи в Канада (42.6%) *(Lavergne, V., et al., 2007),* Китай (96.1%) *(Liu S, et al., 2012)* и др.

3.4. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ СТРЕПТОКОКОВО НОСИТЕЛСТВО В ДЕТСКИ КОЛЕКТИВИ

За ролята на носителството като източник на инфекция при острите стрептококови заболявания съществуват различни и противоречиви становища. Стрептококовото носителство в ГДП се характеризира с отсъствие на клинични, анамнестични или серологични данни за стрептококова инфекция. Установеното носителство на *GAS* при различни проучвания варира в широки граници – от 0% до 70%, което се определя от много фактори: възраст, сезонност, различна чувствителност на прилаганите методи за откриване, проведено лечение *(Георгиев, П., 1978, Begovac, J. et al., 1993; Betriu, C. et al., 1994; Navaneeth, B.V. et al., 2001; Pichichero, M.E. et al., 1999).*

1. Структурно-демографска характеристика на изследваните групи деца.

Наблюдавани и изследвани са 135 деца от две детски заведения в Плевенска област в продължение на 6 месеца (декември 2009 – май 2010 г.). Демографските данни за изследваните групи е представена на ***табл. 12.***

Табл. 12. Структурно-демографски данни за изследваните групи

	Детско заведение I (n = 74)	**Детско заведение II (n = 61)**
Възраст (в години)		
$\bar{x}$ ± sd	4.72 ± 1.28	5.03 ± 1.45
Median	4	5
Граници на вариране	3 ÷ 7	3 ÷ 7
Пол (брой, %)		
Момчета	34 (45.95%)	36 (59.02%)
Момичета	40 (54.05%)	25 (40.98%)

На децата е изследван трикратно гърлен секрет през интервал от 50 дни с оглед установяване на продължителността на стрептококовото носителство. Децата, които към момента на изследването са имали симптоми на инфекция от страна на ГДП или са приемали антибиотици през последните две седмици, са изключвани от проучването, поради което броят на събраните проби варира в отделните етапи.

2. Групова принадлежност на изолираните *BHS*.

Резултатите от изследването на носителството на *BHS* в Плевенска област в две детски заведения през неепидемична по отношение на скарлатина година

са представени на ***табл. 13.*** Средният относителен дял на носителството е 30.38%, варира от 20% до 50% при различните изследвания в двата детски колектива.

Резултатите показват постепенно увеличаване на честотата на носителството, което се обяснява с обмен на циркулиращите щамове стрептококи, внесени при формиране и попълване на детските колективи. Установяването на сравнително високи показатели при първото и при последващите изследвания, показва наличие на атипични или леки назофарингити в колективите, последвано от по-широко носителство. Данните сочат наличие на непрекъснато динамично променящо се носителство, достигащо понякога до 1/3 или дори до 1/2 от колектива.

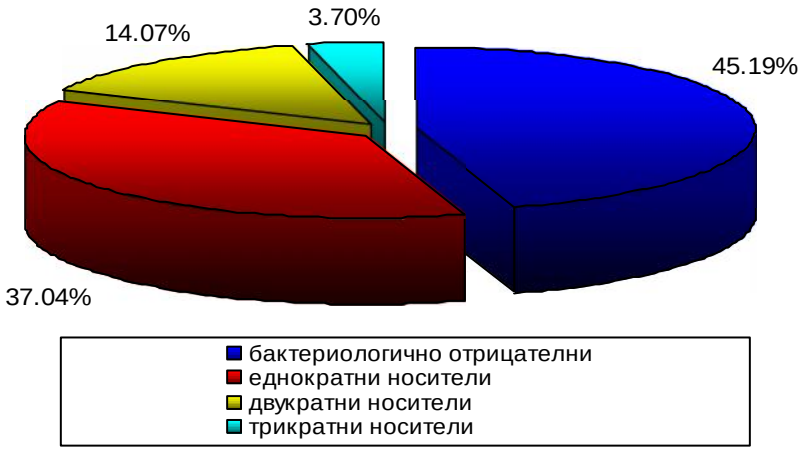
Табл. 13. Относителен дял и групова принадлежност (по Lancefield) на изолираните BHS

Проучван колектив	Поредност на изследването	Изследвани гърлени секрети, (n)	Позитивни за *BHS*		Серологични групи					
					GAS		*GCS*		*GGS*	
			Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)
Детско заведение I	I	65	13	20.00	4	6.15	8	12.31	1	1.54
	II	61	16	26.23	12	19.67	3	4.92	1	1.64
	III	53	14	26.42	13	24.53	1	1.89	0	0
Детско заведение II	I	52	15	28.85	11	21.15	4	7.69	0	0
	II	56	28	50.00	28	50.00	0	0	0	0
	III	52	17	32.69	17	32.69	0	0	0	0
Общо		**339**	**103**	**30.38**	**85**	**25.07**	**16**	**4.72**	**2**	**0.59**

Носителите на *GAS* представляват 25.07% от всички изследвани, *GCS* са изолирани при 4.72%, *GGS* при 0.59%. Тези резултати са сходни с литературните данни за превалиране на *GAS* сред носителите в страните с умерен климат, за разлика от тропическите и субтропическите региони, където се установява по-висок относителен дял на *GCS* и *GGS (Gonzalez-Lama, Z. et al., 2000)*. *GCS* и *GGS* са част от нормалната флора при човека, въпреки че носителство на *GCS* е установено сред животни. Тези групи са сравнително малко проучвани, но се предполага, че причиняват заболявания, подобни на *GAS* инфекциите.

При проследяване продължителността на носителството през проучвания период се установи, че 74 (54.81%) от децата са носители при едно или повече от

изследванията: 50 (37.04%) са еднократни, 19 (14.07%) са двукратни и 5 (3.70%) са трикратни носители – ***фиг. 21.*** Това дава основание да се приеме, че продължителността на носителството при 3.70% ± 1.62% е над 6 месеца.



Фиг. 21. Кратност на носителство на BHS

3. Разпределение на носителите в зависимост от степента на растеж на стрептококите върху кръвен агар.

Според степента на растеж върху кръвен агар (броя на CFU), най-висок е средният относителен дял на 3+ групата (39.81%) - ***табл. 14.***

Табл. 14. Степен на растеж на BHS, (CFU)

Група	Детско заведение I (n = 43)*		Детско заведение II (n = 60)**		Общо (n = 103)		p (* : **)
	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	
1+ (≤10 CFU)	14	32.56	13	21.67	27	26.21	p>0.05
2+ (11-50 CFU)	17	**39.53**	18	30.00	35	33.98	p>0.05
3+ (>51 CFU)	12	27.91	29	**48.33**	41	**39.81**	**p<0.05**

Този показател може да се използва за оценка на епидемиогенната сила на носителството и като критерий за саниране при високо рискови пациенти (често боледуващи от инфекции на ГДП, деца с нисък социален статус, лица, принадлежащи към затворени колективи и т.н.).

4. Епидемиологично типизиране - асоциация между M- и T-серотип и продукция на SOF при *GAS.*

През проучвания период в Плевенска област се установява циркулация на четири M-серотипа (M11, M12, M14 и M49) – ***табл. 15***. В двете детски заведения

водещ е M14 серотип, със среден относителен дял 47.06%. Установяват се два T-серотипа (T11 и T14) с доминиращ T14 (69.41%).

Табл. 15. Асоциация между M- и T-серотип и продукцията на SOF при GAS

M-серотип	T-серотип	Продукция на SOF	Детско заведение I (n = 29)*		Детско заведение II (n = 56)**		Общо (n = 85)		p (* : **)
			Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	Брой, (n)	Отн. дял, (%)	
M11	**T11**	**+**	1	3.45	2	3.57	3	3.53	p>0.05
M12	**T11**	**-**	4	13.79	14	25.00	18	21.18	p>0.05
M14	**T14**	**-**	19	**65.52**	21	**37.50**	40	**47.06**	**p<0.05**
M49	**T14**	**+**	5	17.24	14	25.00	19	22.35	p>0.05
Нетипабилни			0	0	5	8.93	5	5.88	NS

Проучвания на водещи експерти на *WHO (2004)* показват, че M12 серотип се свързва с развитието на остър постстрептококов гломерулонефрит, M14 с остър ревматизъм, M49 с остър постстрептококов гломерулонефрит. Въпреки възприетото становище, че деца, които са носители на *GAS* не са в риск от развитие на остър ревматизъм, те могат да са застрашени от късни усложнения, когато придобият нов M-серотип *(Martin, J.M. et al., 2004).*

Резултатите от настоящето проучване показват, че при установено двукратно или трикратно носителство на бета-хемолитични стрептококи, при 45.83% (11/24) деца е наблюдавана промяна на M-серотипа. Това доказва, че в детските колективи съществува динамично променящо се носителство и циркулация на щамовете и че стрептококовото носителство е резултат от динамиката на предшестващи инфекциозни процеси (клинично или субклинично протичащи).

Резултатите от нашето проучване кореспондират със системата за типизиране на *Johnson, D.R. & E.L. Kaplan.* Епидемиологичното типизиране има важно значение в тези случаи за определяне на връзките между щамовете, което от своя страна прави възможно точното проследяване на епидемичната верига.

5. Антимикробна чувствителност на изолираните щамове *GAS.*

Всички изолирани щамове *GAS* са чувствителни на *Penicillin, Cefotaxime, Vancomycin* и *Clindamycin.* Резистентността към *Tetracycline* е 17.65%, към *Ofloxacin* – 8.24%. Анализът на резултатите показва ниско ниво на макролидна резистентност (2.35%) – ***табл. 16***.

Висока честота на макролидна резистентност се установява в Италия (38.3%) *(Bassetti, M. et al., 2000)* и др.

Табл. 16. Антимикробна чувствителност на изолираните щамове GAS, (n = 85)

Антибиотик	Чувствителни (S)	Резистентни (R)
Penicillin (P)	85 (100%)	0 (0%)
Cefotaxime (CTX)	85 (100%)	0 (0%)
Vancomycin (Va)	85 (100%)	0 (0%)
Tetracycline (Te)	70 (82.35%)	**15 (17.65%)**
Ofloxacin (OFX)	78 (91.76%)	**7 (8.24%)**
Chloramphenicol (C)	83 (97.65%)	**2 (2.35%)**
Erythromycin (E)	83 (97.65%)	**2 (2.35%)**
Clindamycin (CC)	85 (100%)	0 (0%)

3.5. ТЕНДЕНЦИЯ НА ЗАБОЛЯЕМОСТТА ОТ ОСТЪР РЕВМАТИЗЪМ И ХРОНИЧНИ РЕВМАТИЧНИ БОЛЕСТИ НА СЪРЦЕТО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ В БЪЛГАРИЯ И ПЛЕВЕНСКА ОБЛАСТ

Според експерти на *WHO* в световен мащаб до 2005 г. са регистрирани над 15.6 милиона случаи на ревматична болест. Годишният брой нови случаи при деца от 5 до 14 годишна възраст е над 336 000 и 95% от тях са в развиващите се страни. Смъртните случаи в резултат на сърдечни увреждания са над 233 000 годишно *(Carapetis, J. et al., 2005).*

В България в резултат на изпълнението на *Програма за профилактика на острите стрептококови заболявания и ревматизма в детска възраст*, беше постигната целта за елиминация на заболяването до възможния биологичен минимум - под $4‰_{000}$, определен от *WHO.*

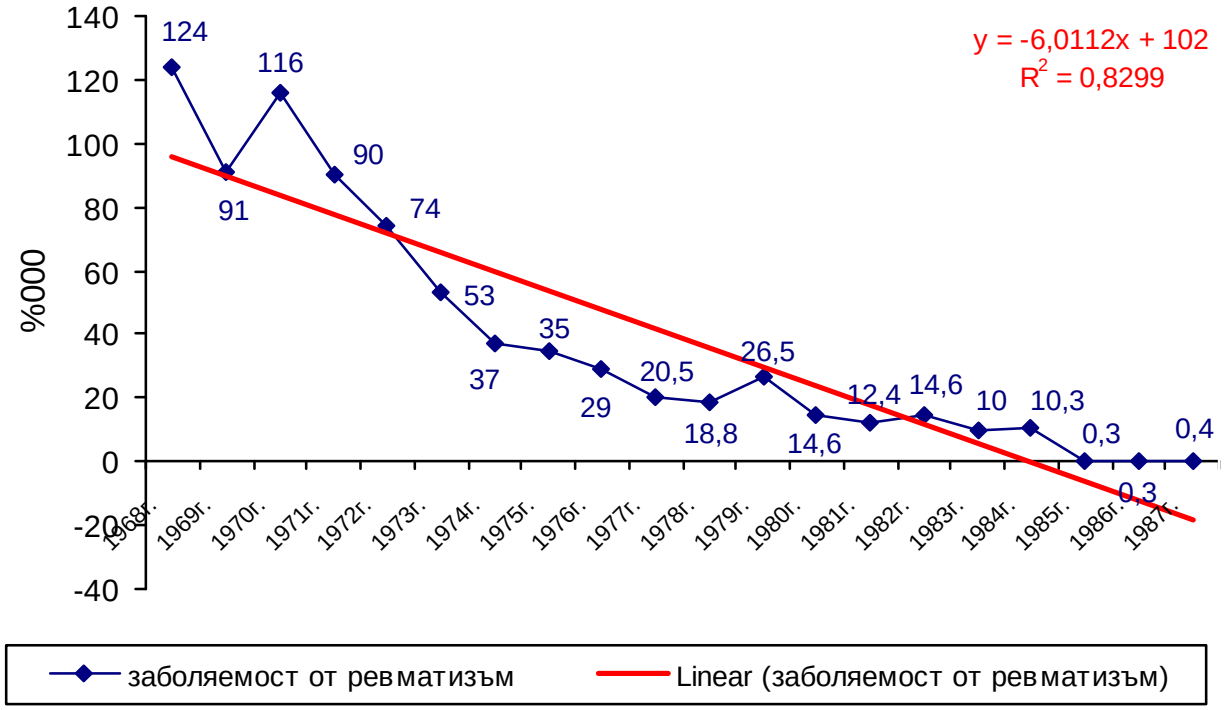
Целта е чрез методите на количествената епидемиология да се установи тенденцията в заболяемостта от остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето в детска възраст в страната и в Плевенска област.

1. Заболяемост от остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето в детска възраст в България, 1968-1987 г.

Официалната за страната информация датира от средата на 60-те години на миналия век, когато под ръководството на *WHO* започва изпълнение на

Програма за профилактика на острите стрептококови заболявания и ревматизма в детска възраст (Георгиев, П., 1972).

Динамиката на заболяемостта от ревматизъм в България в детска възраст през периода 1968-1987 г. е представена графично на ***фиг. 22.*** Началото на разглеждания период се характеризира с висока заболяемост. През 1968 г. индексите достигат до 124‰, след което заболяемостта спада четирикратно на 29‰ през 1976 г. и достига до 0.4‰ през 1987 г. Анализът на динамичните промени, показва прогресивно намаляващи индекси на заболяемостта. След 1985г. е достигнат биологичният минимум – под 4‰.



Фиг. 22. Заболяемост и тенденция на ревматичната болест в България в детска възраст (0-17 г.), 1968-1987 г.

Ролята на пеницилиновата профилактика върху снижението на общата заболяемост от ревматизъм се демонстрира отчетливо чрез измерване на тренда в заболяемостта. Трендовата линия е с отрицателен наклон, тенденцията на заболяемостта отбелязва ясно изразено снижение; коефициент на детерминация R^2 = 0.8299; коефициент на корелация R = -0.91; рангова оценка: *изключително голяма обратна корелационна зависимост.*

След 1988 г. в нашата страна не са извършвани широки скринингови проучвания за откриване на скритите прояви на ревматична болест и на

хроничните ревмокардиопатии, в резултат на което липсват точни статистически данни.

2. Заболяемост от остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето в детска възраст в България и Плевенска област, 2000-2012 г.

През разглеждания период за заболяемостта от остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето може да се съди по броя на хоспитализираните със съответните диагнози деца. Въпреки че, данните за болничната заболяемост не дават най-точната информация за разпространението и тежестта на заболяването, те са единствените точни налични сведения в много страни, включително и у нас.

През периода 2000-2012 г. в страната са хоспитализирани 218 деца с остър ревматизъм и 132 с хронични ревматични болести на сърцето – ***табл. 17.***

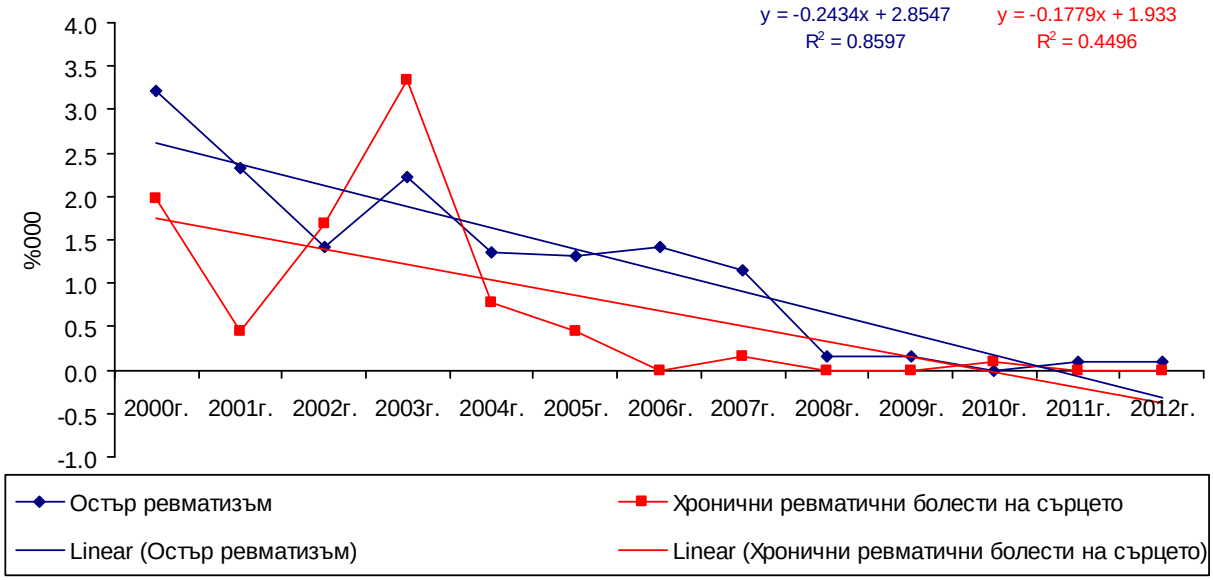
Табл. 17. Остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето при хоспитализирани деца (0 до 17 г.) в България, 2000-2012 г.

Година	Остър ревматизъм		Хронични ревматични болести на сърцето	
	Брой хоспитализирани	Заболяемост, ($‰_{000}$)	Брой хоспитализирани	Заболяемост, ($‰_{000}$)
2000	52	3.22	32	1.98
2001	36	2.33	7	0.45
2002	21	1.42	25	1.69
2003	32	2.22	48	3.34
2004	19	1.36	11	0.79
2005	18	1.32	6	0.44
2006	19	1.43	0	0
2007	15	1.15	2	0.15
2008	2	0.16	0	0
2009	2	0.16	0	0
2010	0	0	1	0.10
2011	1	0.10	0	0
2012	1	0.10	0	0
Общо	**218**	**1.15**	**132**	**0.69**

Заболяемостта от остър ревматизъм варира от $0‰_{000}$ до $3.22‰_{000}$, средно за периода $1.15‰_{000}$. Заболяемостта от хронични ревматични болести на сърцето варира от $0‰_{000}$ до $3.34‰_{000,}$ средно $0.69‰_{000.}$ Анализът показва, че острият ревматизъм и хроничните ревматични болести на сърцето в нашата страна през последното десетилетие се поддържат под биологичния минимум.

Трендовата линия на заболяемостта от остър ревматизъм е с отрицателен наклон, тенденцията отразява ясно изразено снижение; коефициент на детерминация $R^2 = 0.8597$; коефициент на корелация $R = -0.93$; рангова оценка:

изключително голяма обратна корелационна зависимост – ***фиг. 23***. Подобна е тенденцията и при хроничните ревматични болести на сърцето в детска възраст – трендовата линия е с отрицателен наклон; коефициент на детерминация R^2 = 0.4496; коефициент на корелация R = -0.67; рангова оценка: *значителна обратна корелационна зависимост.*



Фиг. 23. Заболяемост и тенденция на острия ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето при хоспитализирани деца (0-17 г.) в България, 2000-2012 г.

В Плевенска област през периода са хоспитализирани 10 деца с остър ревматизъм и едно с хронична ревмокардиопатия – ***табл. 18.*** Заболяемостта от остър ревматизъм варира от 0%$_{000}$ до 5.82%$_{000}$, средната заболяемост за периода е 1.44%$_{000.}$ През седем от годините няма хоспитализирани с остър ревматизъм деца. Резултатите показват, че в Плевенска област заболяемостта от ревматизъм е сведена до единични случаи.

Постигнатата цел за елиминиране на ревматичната болест като късна последица от острата и хронична стрептококова инфекция се дължи на системно провежданата ***първична и вторична пеницилинова профилактика.*** Последната се определя като трайно действаща причина за намаляване на заболяемостта. Ревматичната болест може да се постави в групата на заболяванията, при които ефективно действащите антибиотици определят динамиката на епидемичния процес *(Стоилова, Й., 2009).*

Табл. 18. Остър ревматизъм и хронични ревматични болести на сърцето при хоспитализирани деца (0 до 17 г.) в Плевенска област, 2000-2012 г.

Година	Остър ревматизъм		Хронични ревматични болести на сърцето	
	Брой хоспитализирани	Заболяемост, ($\%_{000}$)	Брой хоспитализирани	Заболяемост, ($\%_{000}$)
2000	1	1.66	0	0
2001	0	0	0	0
2002	2	3.40	0	0
2003	0	0	0	0
2004	2	3.64	0	0
2005	1	1.88	1	1.88
2006	3	5.82	0	0
2007	0	0	0	0
2008	0	0	0	0
2009	0	0	0	0
2010	0	0	0	0
2011	1	2.36	0	0
2012	0	0	0	0
Общо	**10**	**1.44**	**1**	**0.14**

Доказаната възможност за елиминация на ревматизма, обуславя необходимостта в глобален мащаб да се разработят, допълнят и въведат програми за превенция, с насоченост към развиващите се страни и към най-бедните слоеве на обществото *(McDonald, M. et al., 2005).*

3.6. ОСНОВНИ НАПРАВЛЕНИЯ ЗА УСЪВЪРШЕНСТВАНЕ НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИЯ НАДЗОР ВЪРХУ СТРЕПТОКОКОВИТЕ ИНФЕКЦИИ НА СЪВРЕМЕННИЯ ЕТАП

В нашата страна липсва пълна информация за степента на разпространение на стрептококовите инфекции, поради това, че на задължително съобщаване и регистрация, според действащите нормативни документи, подлежи само скарлатината. В голяма част от случаите на остри тонзилити не се провежда бактериологично изследване и се назначават антибактериални препарати, към които стрептококите са резистентни. В същото време поддържането на елиминацията на ревматизма, която е посочена в направения статистически анализ, както и добрите резултати от лечението на скарлатината с пеницилин, позволяват да се подчертае ефективността на пеницилиновата профилактика в борбата срещу разпространението на стрептококовата инфекция.

Опитът на здравеопазването в нашата страна и в световен мащаб показва, че успехите в борбата срещу масовите заразни и незаразни болести се дължат

на правилно изградени програми и на оптималността на тяхната структура и функция. В България в средата на 60-те години започва изпълнението на *Програма за борба със стрептококовите инфекции и ревматизма при децата.* От тогава до настоящия етап нивото на заболяемостта от ревматизъм отбелязва силна тенденция на снижение до фаза на елиминация.

Основните ***компоненти*** на ***Национална профилактична програма за борба със стрептококовите инфекции и ревматизма*** според експерти на *WHO (2004)* са:

1. Епидемиологичен надзор и оценка на проведените мероприятия;

2. Първична и вторична профилактика на ревматизма;

3. Здравно възпитание и образование;

4. Обучение на здравните кадри;

5. Обществена ангажираност с проблема.

С цел подобряване на епидемиологичния надзор в нашата страна е съставен ***Алгоритъм за организация на епидемиологичния надзор на стрептококовите инфекции и ревматичните им усложнения.***

Така изготвеният алгоритъм насочва медицинските специалисти (ОПЛ, специалисти по инфекциозни болести, епидемиолози, педиатри, ревматолози и др.) към активно търсене на стрептококовите инфекции, както и тяхното проследяване чрез регламентираното диспансерно наблюдение и профилактика.

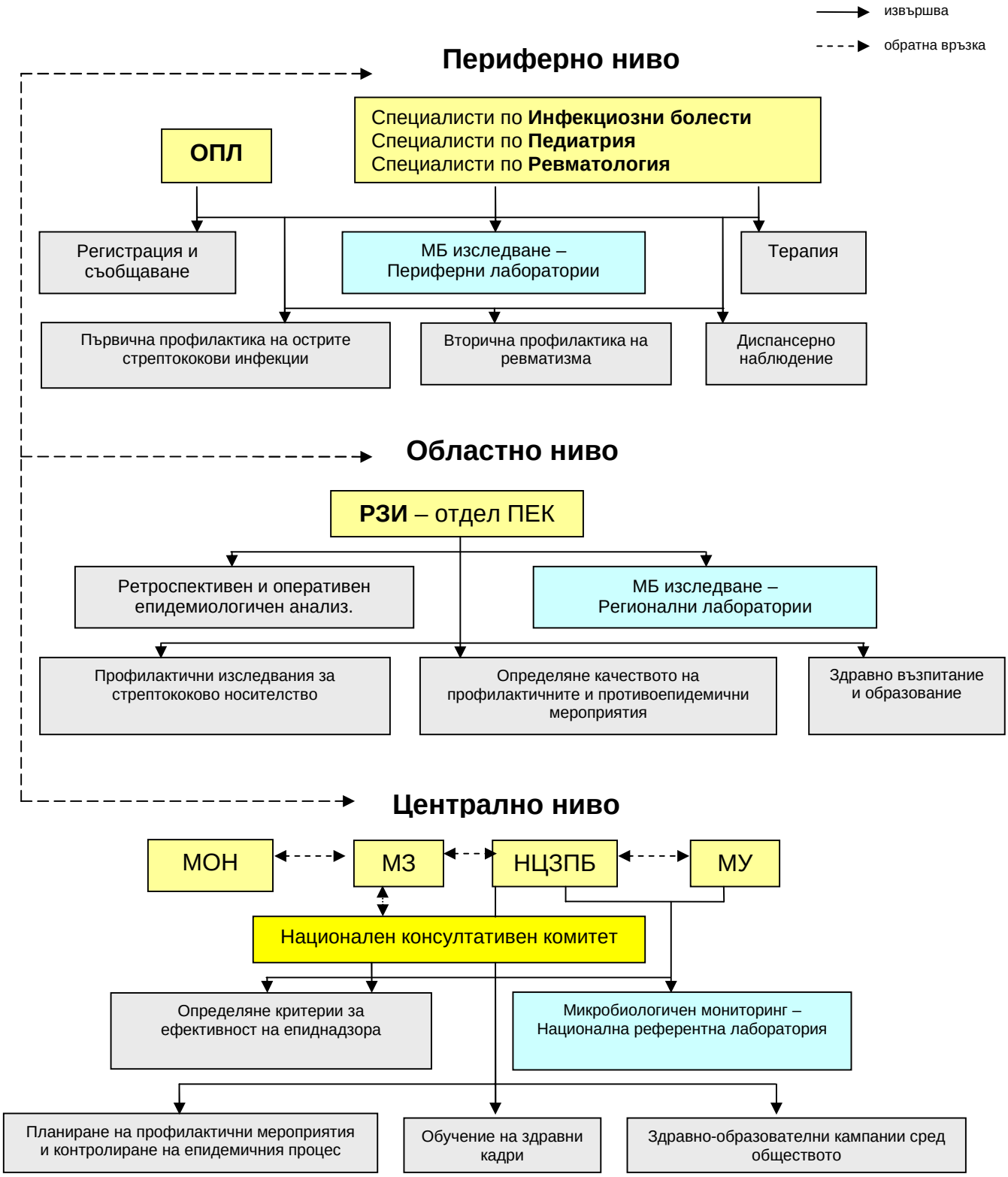
Предложеният алгоритъм се базира на данните от световния опит и на резултатите от настоящето проучване. При структурирането на алгоритъма е акцентирано върху ролята на отделните нива на националната система за надзор (периферно, областно и централно), както и наличието на обратна връзка между тях. Препоръчително е наличие на три нива на микробиологични лаборатории, които да изпълняват съответния обем дейности.

Схематично взаимовръзките между отделните нива са показани на ***фиг. 24.***

1. Епидемиологичен надзор и оценка на проведените мероприятия.

За осъществяване на епидемиологичния надзор върху стрептококовите инфекции, от съществено значение е анализът на епидемичния процес не само на отделните клинични форми, но и като цяло на ***комплексната проява на стрептококовите заболявания***, както е демонстрирано това в настоящата работа.

Фиг. 24. Алгоритъм за организация на епидемиологичния надзор на остри стрептококови инфекции (скарлатина, стрептококов тонзилофарингит) и ревматичните им усложнения



Епидемиологичният надзор значително би се подобрил, ако всички форми на стрептококовите инфекции подлежат на задължителна ***регистрация*** и ***съобщаване.*** Епидемиологичният анализ на събраната информация ще маркира тенденциите и характеристиките на стрептококовите заболявания – изясняване закономерностите в разпространението на заболяванията по време, територия и сред различните възрастови и социални групи от населението, както и определяне на условията, пораждащи повишена заболяемост.

Важно е точно да се определи поведението на лекаря спрямо ***стрептококовите тонзилофарингити*** в детските и училищни колективи *(Георгиев, П., 2010).* Диагнозата стрептококов тонзилофарингит се базира на определени клинични симптоми и на бактериологично изследване. Задължително е третирането на доказаните стрептококови тонзилофарингити със средства, посочени за профилактика на предревматичните заболявания.

Съществен момент от епидемиологичният надзор е въпросът за ***стрептококовото носителство*** – в огнище на скарлатина и сред населението като цяло. Профилактичните изследвания в началото на учебната година, при сформиране на колективите, биха дали добри възможности в това направление. Практическо приложение има изследването на стрептококовото носителство в епидемични за скарлатина години, когато се очаква значително увеличение на относителния дял на носителите *(Дечева, А., и др., 1995).*

При вземането на управленски решения е необходимо постоянно постъпване на информация за качеството на приложените ***профилактични и противоепидемични мероприятия.*** Информацията трябва да включва данни за своевремеността при поставяне на диагнозата, сроковете на изолация на болните, схемата на лечение на болните, употребата на пеницилинопрофилактиката по епидемични показания *(Бедулина, И.М., 2005).*

Колебанията в заболяемостта при стрептококовите инфекции до голяма степен се определят от постоянно променящите се социални фактори. Информацията за ***организираните колективи***, включваща тяхната санитарно-хигиенна характеристика, време на сформиране и обновяване, ще позволи да се установят факторите, повлияващи хода на епидемичния процес *(Брико, Н.И. 2009).*

Съществена роля в епидемиологичния надзор играе ***микробиологичния мониторинг.*** Той включва определяне разпространението на циркулиращите

щамове сред населението, серотипния състав на *GAS* и антимикробната им чувствителност. Съчетанието на микробиологичен и серологичен мониторинг, позволява обективно да се оцени интензивността на циркулацията на *GAS* сред населението, да се уточнят епидемичните връзки и да се прогнозира изменението на ситуацията. При влошаване на епидемичната ситуация в страната, е необходимо включването на научните организации, с цел определяне на циркулиращите типове стрептококи (М- и Т-тип, SOF) в обществото *(Бедулина, И.М., 2005).*

Решаването на задачите на епидемиологичния надзор трябва да се осъществява с помощта на ***ретроспективен и оперативен епидемиологичен анализ***. С помощта на ретроспективния анализ могат да се определят рисковите групи и сезонното разпространение, характерни за стрептококовите инфекции. Анализът на качеството на противоепидемичните мерки зависи от мащаба на използването на антибиотици. Критерии за ефективност на проведените мероприятия са: устойчивата тенденция към снижение на заболяемостта при отделните форми на стрептококовата инфекция, отсъствие на епидемични взривове в колективи и поддържане елиминацията на ревматизма *(Брико, Н.И., 2009).*

2. Първична и вторична профилактика на ревматизма.

С цел предотвратяването на първи ревматичен пристъп за лечение на стрептококовия фарингит, *WHO (2004)* препоръчва приложение на *Penicillin V* перорално минимум 10 дни или *Benzathine penicillin G* еднократно интрамускулно. *Penicillin* е средство на избор поради високата си ефективност, сравнително ниската цена и липсата на резистентност към него. При пациенти с пеницилинова алергия се препоръчва 10-дневен перорален курс с макролидни антибиотици *(Clarithromycin)* или с новия клас широкоспектърни макролиди *(Azithromycin)* за 5 дни. За първична профилактика на ревматизма експертите на *WHO* препоръчват като алтернатива на *Penicillin* приложение на първа генерация цефалоспорини *(Cephalexin)* също в 10 дневен перорален курс, въпреки че 5% от пациентите, алергични към *Penicillin* са алергични и към цефалоспорини.

За вторична профилактика на ревматизма, експертите на *WHO (2004)* и *Националната фондация по сърдечни заболявания на Австралия (NHFA) (2007)* приемат, че мускулното приложение на *Benzacillin* на всеки четири седмици, е

най-ефективната стратегия за превенция на последващи пристъпи. Продължителността на вторичната профилактика зависи от много фактори - възраст, брой на предшестващите пристъпи, здравен статус на пациента, социално-икономически фактори и др.

3. Здравно възпитание и образование.

Здравното образование по проблема трябва да се фокусира върху ранното откриване и лечение на стрептококовите тонзилофарингити, върху начините за намаляване разпространението на инфекцията и значението на спазването на лечебните схеми. Здравно-образователните кампании, провеждани от МЗ, РЗИ и МОН сред обществото и в училищата, са ефективни методи за повишаване на познанията и за осъществяване на връзка с ученици и родители. Уместно е и участието на електронните медии в изпълнението на кампаниите.

4. Обучение на здравните кадри.

Здравните работници от всички нива на системата на здравеопазване трябва да участват в изпълнението на профилактичната програма *(WHO, 2004).* Обучителните курсове, провеждани от МЗ, НЦЗПБ и Медицинските университети, трябва да се фокусират върху значението на ранното откриване, диагностика и подходящо лечение на стрептококовия фарингит, а също така и върху значението на правилно провежданата вторична профилактика.

5. Обществена ангажираност с проблема.

Успеха на профилактиката зависи от взаимодействието, ефективността и отговорността на здравните работници от всички нива на системата на здравеопазване, както и от обществената ангажираност с проблема *(WHO, 2004).* Както училището играе основна роля в разпространението на стрептококовата инфекция, така би трябвало да се окаже решаваща неговата роля и в контрола на заболяването. Училищното здравеопазване, съвместно с МЗ и МОН, трябва активно да участва в провеждането на профилактични програми.

4. ИЗВОДИ

1. Периодизацията на скарлатината в зависимост от степента на епидемиологичния контрол позволява да се разграничат два периода с различна динамика в разпространението на заболяването. Периодът 1921-1949 г. поставя началото на надзора и контрола на болестта и се характеризира с цикличност в динамиката на естествения епидемичен процес. Периодът 1950-2012 г. се отличава с ефективен епидемиологичен контрол на скарлатината, чието начало е поставено с масовото използване на пеницилина в лечението на болните. Епидемичният процес на съвременния етап се характеризира с ниска интензивност на протичане. Тенденцията в динамиката на разпространение през втория период се определя от трайно действащия фактор – ефективно лечение с пеницилин.

2. Периодизацията на скарлатината според стойностите на показателите смъртност и леталитет обособяват три периода: период на високи показатели (1921-1944 г.), втори период на ниски показатели (1945-1974 г.) и трети период (1975-2012 г.) с практически нулеви смъртност и леталитет. Качествените промени в показателите смъртност и леталитет се дължат на трайно действащия фактор – ефективно антибиотично лечение.

3. Проучванията върху източника на инфекция при скарлатина, показват висок относителен дял на пациенти с липса на анамнестични данни за контакт (72%), което е характерно за неепидемичните години и се дължи на широкото разпространение на стрептококовите тонзилифарингити и асимптоматичното носителство. Опасни източници на инфекция са реконвалесцентните носители, които представляват 12.08% от амбулаторно лекуваните пациенти. Основни взаимнодействащи си огнища на стрептококовата инфекция са детските заведения, училището и семейството, където се реализира механизма на предаване на острата стрептококова инфекция.

4. Скарлатината в съвременни условия протича значително по-леко, при запазени характерните за заболяването клинични прояви. Преобладават леките (26.67%) и средно тежки форми (65.33%), тежките токсични форми са 8%. Ранни усложнения са установени при 12% от хоспитализираните болни.

5. Заболяемостта от остри и хронични инфекции на ГДП в Плевенска област достига съответно до 72 005 и 7 190 на 100 000 детско население. *GAS* обуславят 8.63% от етиологията на ОТФ. Извършеното серотипизиране показва 20 циркулиращи М-серотипа в Плевенска област. Щамовото покритие между изолираните М-типове и съдържащите се в експерименталната 26-валентна стрептококова ваксина, показва че така формулирана ваксината ще има ниско ниво на покритие в нашата страна.

6. Стрептококовото носителство в неепидемична година в детски колективи варира от 20 до 50%. Най-висок е делът на носителите на *GAS* (25.07%), сравнително нисък е на *GCS* (4.72%) и *GGS* (0.59%). Петдесет и четири процента от децата са носители при едно или повече от изследванията; 3.70% са трикратни носители. Установена е циркулация на четири М-серотипа с водещ е М14 (47.06%). Епидемиологичното типизиране показва ограничен брой динамично променящи се серотипове в детските колективи.

7. След въвеждането през 60-те години в България на Програма за елиминация на ревматичната болест при децата, ревматизмът отбелязва тенденция на постепенно снижение – от 124 на 100 000 детско население през 1968 г. до 0.4 на 100 000 детско население през 1987 г. В периода от 2000 г. до настоящия момент заболяемостта в България и в Плевенска област показва индекси под $4\%_{000.}$ Последващото поддържане елиминацията на заболяването може да се осъществи само чрез перманентно приложение на Национална профилактична програма.

8. Микробиологичната диагноза е важен компонент в епидемиологичния надзор на стрептококовите инфекции, служещ за упражняване на въздействие върху епидемичния процес и за задълбочено изучаване на епидемиологичната обстановка. Включването на научните организации, с подкрепа на Националната референтна лаборатория, спомага за точното определяне на циркулиращите М-серотипове в обществото.

9. Поради липсата на специфична имунопрофилактика на съвременния етап, борбата със стрептококовите заболявания се основава на профилактични и противоепидемични принципи - ранна диагностика и саниране на източника на инфекция, мерки спрямо контактните в епидемичното огнище и провеждане на вторична профилактика на късните усложнения. Високата чувствителност на

стрептококите към пеницилина и някои други антибиотици е решаващ фактор при провеждането на първичната и вторична профилактика.

10. В условията на елиминация на ревматизма в България събирането, обработването и анализирането на епидемиологичната и лабораторна информация при стрептококовите инфекции трябва да се осъществява от добре структурирана и ефективно функционираща система. Прилагането на предложения *Алгоритъм за организация на епидемиологичния надзор при стрептококови инфекции и ревматичните им усложнения* ще осигури съвременни стандарти и методически препоръки по регистрация, диагностика и профилактика на тези заболявания.

5. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Приноси с оригинален характер за науката

1. За първи път е направено системно дългосрочно наблюдение и анализиране на динамиката и особеностите на епидемичния процес на различни форми на стрептококовите инфекции в страната и Плевенска област на съвременния етап. Изследването позволява да се оцени нивото на заболяемостта и разпространението на скарлатината, други остри стрептококови инфекции и късните им ревматични усложнения.

2. Приносен характер има извършеният цялостен клинико-епидемиологичен анализ на скарлатината, който показва по-лекото клинично протичане на заболяването в съвременни условия. Разработена е индивидуална статистическа карта за извършване на клинико-епидемиологично проучване на пациент със скарлатина.

3. Приносен характер има извършеният епидемиологичен анализ на ОТФ и определянето на относителния дял на стрептококовите ОТФ в детска възраст. Направеното епидемиологично типизиране на стрептококите от клинични изолати дава възможност за разпознаване на основни вирулентни типове в региона, както и за проследяването на епидемичната верига.

4. Оригинален приносен характер има теоретичното определяне на щамовото покритие на експерименталната 26-валентна М-протеин базирана

стрептококова ваксина. Така формулирана ваксината ще има ниско ниво на покритие в България.

5. Оригинален приносен характер има извършеното проспективно проучване върху размера, характеристиката и продължителността на стрептококовото носителство в детски колективи. Направеното епидемиологично типизиране на изолираните щамове стрептококи от група *A* прави възможно определянето на епидемично свързани щамове.

6. Приносен характер има извършеният епидемиологичен анализ на заболяемостта от ревматизъм в детска възраст, който показва, че е постигната високата цел за неговото елиминиране. Оценена е ролята на *Профилактичната програма за борба със стрептококовите инфекции и ревматизма,* в чиято основа е перманентното приложение на първичната и вторична пеницилинова профилактика.

Приноси с научно-приложен характер

1. Предложено е с цел усъвършенстване на информационно-аналитичната система на епидемиологичния надзор да се осигуряват непрекъснато данни за разпространението на всички форми на стрептококовите инфекции. За тази цел е необходимо да подлежат на задължително съобщаване, регистрация и проучване различните клинични форми на стрептококовата инфекция, в т.ч. ревматизъм, еризипел, тежките инвазивни заболявания.

2. Предложено е подобряване качеството на епидемиологичния надзор чрез паралелно анализиране закономерностите на отделните форми на стрептококовите инфекции във времето, по териториални области, както и в различни възрастови и социални групи, което ще способства извършването на комплексна оценка на епидемиологичната и социална значимост на тези заболявания.

3. Предложен е *Алгоритъм за организация на епидемиологичния надзор при стрептококови инфекции и ревматичните им усложнения,* който да систематизира задълженията и взаимнодействията на различни нива в системата на здравеопазването.

6. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни публикации в чужбина

1. **T. Petkova**, S. Pachkova, A. Decheva et al. Epidemiological Typing of Strains Streptococcus Pyogenes Isolated from Patients with Acute Tonsillopharyngitis. – Balkan Military Medical Review, **14**, 2011, № 3, 212-219.

Научни публикации в България

2. **Т. Петкова**. Относно някои новости в епидемиологията и патогенезата на късните постстрептококови усложнения. – Медицински преглед – Детски и инфекциозни заболявания, **I**, 2009, № 2, 25-31.
3. **Т. Петкова**, С. Пачкова, А. Дечева и др. Епидемиологично проучване на стрептококово заразоносителство в детски колективи. – Български медицински журнал, **IV**, 2010, № 3, 26-31.

Научни съобщения

1. S. Pachkova, **T. Petkova**, A. Decheva et al. Beta-hemolytic streptococci pharyngeal carriage in preschool children. – Ninth National Congress of Clinical Microbiology and Infections of Bulgarian Association of Microbiologists. Plovdiv, April 28-30, 2011.
2. **T. Petkova,** S. Pachkova, A. Decheva. *Streptococcus pyogenes* strain M-typing and its application in streptococcal vaccine development. – Eleventh National Congress of Clinical Microbiology and Infections of Bulgarian Association of Microbiologists. Sofia, May 9-11, 2013.

Участие в научни проекти, свързани с дисертационния труд

1. **Епидемиологично проучване върху здравото стрептококово заразоносителство в детски колективи** - Проект № 2/2009 г. на МУ-Плевен. Проучването е финансирано от МОН и е получило оценка «добра» за извършената научно-изследователска дейност и приноса на получените резултати.

ANNOTATION

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF SOME FORMS OF ACUTE STREPTOCOCCAL INFECTIONS AND THEIR RHEUMATIC COMPLICATIONS IN PHASE OF ELIMINATION

Tanya Petkova Ivanova, MD

Objective. The aim of this study was to analyze the epidemiological characteristics of various forms of streptococcal infection and rheumatic complications in childhood at phase of elimination by proposing the improvement of epidemiological surveillance on streptococcal diseases.
Methods. We used descriptive method, epidemiological analysis, clinical laboratory, microbiological and statistical methods.
Results. There are two periods with different dynamics in the spread of scarlet fever. The period 1921-1949 was characterized by cyclic trend of the natural epidemic process; the second period 1950-2012 was characterized by an effective epidemiological control. The trend of the spread of the disease is determined by the current permanent factor - effective treatment with penicillin. In modern conditions scarlet fever occurs in a significantly lighter form, while keeping the typical clinical manifestations of the disease.
Group A streptococci (GAS) determine 8.63% of the etiology of the acute infection of the upper respiratory tract. Serotyping showed circulation of 20 M-type in Pleven region, dominated by M25 (24.35%), M12 (11.30%) and M8 (11.30%). Theoretical experimental vaccine coverage with the 26-valent M-protein-based GAS vaccine showed that only 38.46% of isolated M-types were included in the vaccine.
Streptococcal carriage in children's collectives in no epidemic year was 30.38%. GAS represent 25.07% from all tested. Epidemiological typing showed a limited number of dynamically changing serotypes in children's teams.
The incidence of rheumatic fever in Bulgaria showed lower indices and maintained under biological minimum of $4\%_{000}$ at the present stage.
Conclusion. Collection and analysis of epidemiological and laboratory information with streptococcal infections should be carried out by a well-structured system in the term of the elimination of rheumatic fever. Implementation of the proposed algorithm will provide modern standards of registration, diagnosis and prevention of these diseases.
Key words: Group A streptococcus (GAS, Streptococcus pyogenes), streptococcal infections, scarlet fever, streptococcal carriage, acute rheumatic fever.

Бих искала да изкажа благодарност на:

- Научния ръководител **доц. д-р Д. Шаламанов, дм** – за методическата помощ и препоръките при разработването на дисертационния труд;
- Ръководител катедра “ИБЕПТМ” **доц. д-р Ц. Дойчинова, дм** – за препоръките и оказаното съдействие;
- **Проф. д-р П. Георгиев, дмн** – за насоката при избор на тема;
- **Д-р С. Пачкова** – за извършената микробиологична диагностика и съвместната работа по научно-изследователския проект;
- **Д-р А. Дечева,** НРЛ по Патогенни коки, дифтерия и анаероби към НЦЗПБ – за извършеното серотипизиране на предоставените щамове;
- **Д-р Козарова, д-р Бонев, инж. Бонева,** РЗИ-Плевен – за достъпа до статистическите данни;
- На **родителите** ми – за проявеното разбиране.

Изказвам благодарност на официалните рецензенти **проф. д-р Тодорка Димитрова, дм** и **доц. д-р Виктория Дойчева, дм** и членовете на научното жури за прецизната оценка дисертационния труд.