Самостоятелна Монография (Хабилитационен Труд)

Баймакова М. Хепатит Е вирусна (ХЕВ) инфекция: Зооноза в постоянно развитие (монография). – рецензенти проф. д-р Лилия Пекова, проф. д-р Милена Карчева, проф. д-р Илия Цачев и гл. ас. д-р Гергана Захманова. София, Военномедицинска академия (ВМА), 2023, 240 страници. (ISBN: 978-619-7196-95-5).

Въведение

Съгласно последната дефиниция на Световната здравна организация (СЗО) зооноза е всяка болест или инфекция, която се предава по естествен път от гръбначни животни на хора. Към настоящият момент са известни над 200 зоонози, като някои от тях са 100% предотвратими чрез ваксинация (напр. бяс). Зоонозите се причиняват от бактерии, вируси или паразити и зоонозните заболявания са основен проблем за общественото здравеопазване в различни части на света. Най-често хората се инфектират със зоонози при контакта си с домашни животни, селскостопански животни или диви животни. Така например пазарите за продажба на месо и месни продукти от диви животни крият висок риск за среща със зоонозен патоген. Друг проблем може да бъде прекомерната употреба на антибиотици за селскостопански животни, което повишава риска за селскостопанските работници да срещнат резистентни патогени. На повишен риск са изложени и лицата живеещи в населени места от селски тип и/или сред дивата природа, където има по-високи шансове за среща и контакт с диви животни. Всъщност, оказва се, че динамично развиващи се процеси като урбанизацията и унищожаването на естествените местообитания на дивите животни са съществени фактори, които водят до значително нарастване на риска от зоонози и контакта с тях.

Хепатит Е вирус (ХЕВ) е открит през 1983 г. от Mikhail S. Balayan и сътрудници. За тези 40 години от откриването на ХЕВ много от познанията за този патоген се промениха и развиха. Вече е добре известно, че основен резервоар на ХЕВ са домашните и диви свине, освен това се среща сред множество други животински видове (домашни и диви бозайници, птици, гризачи, прилепи, делфини и др.). При хората ХЕВ може да предизвика както остра така и хронична инфекция. На практика хроничната ХЕВ инфекция може да бъде сериозен проблем за имунокомпрометираните лица и хората на имуносупресивна терапия (HIV-позитивни, трансплантирани, онкологични и др.). От откриването на вируса до днес познанията за него се развиха и продължават да се променят постоянно. Това е водеща предпоставка за написването на настоящата работа.

Авторът, Ноември 2023

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ
Indexing & Archiving: Scopus and Web of Science

1. **Baymakova M**. Rabies in humans: general characteristic, treatment and prevention. General Medicine. 2013; 15(2): 59–68.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2013): **No** **CiteScore** (2013): **0.0** **Citations** (ЦМБ): **1**

БЯС ПРИ ЧОВЕКА – ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

М. Баймакова
Клиника по инфекциозни болести, МБАЛ, ВМА – София

RABIES IN HUMANS: GENERAL CHARACTERISTIC, TREATMENT AND PREVENTION

M. Baymakova
Clinic of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Годишно бесът причинява смъртта на повече от 55 000 души. Засегнати са основно страните от Африка и Азия. Случаите на бяс в Европа и Северна Америка са рядкост, но това не е причина заболяването да бъде подценявано. Целта на настоящия обзор е да се прегледа научната периодика по въпросите, засягащи етиологията, лечението и превенцията на рабиесната инфекция. След 2005 г. научната общност работи усилено по изготвянето на лечебен алгоритъм срещу беса. Засега успехът е минимален в тази насока.*

Ключови думи: *бяс, етиология, лечение, превенция*

Summary. *The deaths caused by rabies is over 55 000 people annually. It concerns mainly the countries of Africa and Asia. The cases of rabies in Europe and North America are rare, but that is not a reason to underestimate this disease. The aim of this review was to review medical journals in relation to aetiology, treatment and prevention of rabies. Since 2005, the scientific community has worked hard in preparing guideline for rabies treatment. Until now, the success in this direction is minimal.*

Key words: *rabies, aetiology, treatment, prevention*

Обща характеристика

По данни на Световната здравна организация (СЗО) бесът е едно от най-сериозните инфекциозни заболявания. За него са известни няколко ключови и недвусмислени факта [47]:

- бесът се среща в повече от 150 страни;
- в световен мащаб повече от 55 000 души умират от бяс всяка година;
- на всеки 10 минути един човек умира от бяс;
- 40% от хората, които са ухапани от животно, съмнително болно от бяс, са деца под 15-годишна възраст;
- основният процент от смъртните случаи поради бяс при човека са в резултат на контакт с кучета, болни от бяс;
- почистването на раната и имунизацията в първите няколко часа след контакт с болно от бяс животно (или съмнително болно) може да предотврати появата на бяс и смъртта;
- всяка година повече от 15 млн. души по света получават постекспозиционна превантивна ваксинация за предотвратяване на болестта – очаква се това да предотврати стотици хиляди смъртни случая от бяс годишно.

С проблемите на беса се занимават няколко световни организации, като World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Health Protection Agency (HPA) и др. [15, 25, 47]. Конкретно с проблемите на заболяването са ангажирани две международни структури: World Rabies Day и Global Alliance for Rabies Control (GARC). И двете организации преследват сходни цели [21, 48]:

- предотвратяване на смъртните случаи от бяс чрез информиране и образоване на обществото на всички нива;

2. **Baymakova M**. Temperature and thermoregulation. General Medicine. 2015; 17(2): 60–68.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2015): **No** **CiteScore** (2015): **0.0**

ТЕМПЕРАТУРА И ТЕРМОРЕГУЛАЦИЯ

М. Баймакова
Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

TEMPERATURE AND THERMOREGULATION

M. Baymakova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Фебрилитетът е състояние на повишена сърцевинна температура, която често, но незадължително, е част от защитната реакция на макроорганизма към инвазията на живи (микроорганизми) или анактивирани материи, които макроорганизмът разпознава като чужди, патогенни. Фебрилният отговор е комплексна физиологична реакция, включваща цитокин-медиирано покачване на вътрешната температура, генериране на острофазови реагенти и активация на физиологични, ендокринни и имунни процеси. За нормалното протичане на обмяната на веществата в човешкия организъм е необходимо поддържането на относително постоянна телесна температура (топлинна хомеостаза). Това равновесие е резултат от непрекъснатото балансиране на топлообмена на организма и средата, в която се намира. Температурната регулация се осъществява чрез сложна йерархична система, включваща цялост от неврални структури и връзки между хипоталамуса и лимбичната система през мозъчния ствол и ретикуларната формация до гръбначния мозък и симпатиковите ганглии. Антипиретичните механизми включват употребата на антипиретици и методите на физикалното охлаждане. Като медикаментозни препарати се използват ацетаминофен (парацетамол), кортикостероиди, аспирин и други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).*

Ключови думи: *фебрилитет, терморегулация, острофазов отговор*

Summary. *Fever is a state of elevated core temperature, which is often, but not necessarily, a part of the defensive responses of multicellular organism (host) to the invasion of live (microorganisms) or inanimate matter recognized as pathogenic or alien by the host. The febrile response is a complex physiologic reaction, involving cytokine-mediated rise in core temperature, generation of acute phase reactants, and activation of numerous physiologic, endocrinologic and immunologic systems. For the normal metabolism in the human body the maintenance of a relatively constant body temperature (thermal homeostasis) is required. This is a result of the constant balancing of the heat exchange of the body and the environment, in which it is located. The body thermoregulation is a process that involves a continuum of neural structures and connections extending from the hypothalamus and limbic system through the lower brainstem and reticular formation to the spinal cord and sympathetic ganglia. Antipyretic mechanisms include the use of antipyretics and methods of physical cooling. As antipyretic drugs acetaminophen (paracetamol), corticosteroids, aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used.*

Key words: *fever, thermoregulation, acute phase response*

История и общи положения

Акадски клиновидни надписи потвърждават, че фебрилитетът е бил припознаван като признак на болест още от VI в. н.е. [12]. Въпреки че през вековете много теории са се опитвали да обяснят източника на фебрилитета, механизмите на тръската не са били известни до 1850 г., когато френският физиолог *Claude Bernard* приписва развитието на фебрилната реакция на метаболитни процеси в самия човешки организъм [12, 17]. Способността на хората да измерват телесната температура е процес с много по-бързи темпове на развитие, отколкото учението за същността на фебрилния отговор и неговата регулация. Въпре-

3. **Baymakova M**. Fever of unknown origin in adults. General Medicine. 2015; 17(3): 61–68.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2015): **No** **CiteScore** (2015): **0.0**

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

М. Баймакова
Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN ADULTS

M. Baymakova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Неясното фебрилно състояние (НФС) е диагностичен казус, изискващ от цялата медицинска общност добри познания, детективски умения, последователност и търпение в диагностичното търсене. Много автори публикуват свои резултати от проведени изследвания, системни анализи и обзори по проблема. Такъв анализ на базата данни от медицинската литература е извършен в настоящия обзор. Обобщени са резултатите на 7318 клинични случая на класическо НФС сред лица в зряла възраст. Диагнозата е установена при 5774 пациенти. Инфекциите са водещата причина за НФС (37.6%), последвани от неинфекциозни възпалителни заболявания, неоплазми и разнородни причини, съответно с 18.4%, 13.1% и 9.8%. Направен е анализ на географското разпределение на причините за НФС по континенти и субрегиони. Представени са конкретните етиологични причинители и нозологични единици, като причина за НФС. Водещите причини са често срещани и добре известни заболявания, които трябва активно да се търсят в диагностичния процес. Получените резултати кореспондират с данните от други системни анализи и обзори по проблема.*

Ключови думи: *фебрилитет, база данни, разпределение по причини и географски характеристики*

Summary. *Fever of unknown origin (FUO) is a diagnostic case requiring entire medical knowledge, detective skills, sequence and patience in the diagnostic approach. Many authors published their results, analyses, multi-centre studies and reviews. The medical database about the problem is analyzed. The result is 7,318 clinical cases of classic FUO among adults. The final diagnose was estimated in 5,774 patients. Infections are the leading cause and presented 37.6% of all cases. They are followed by non-infectious inflammatory diseases, neoplasm and miscellaneous – 18.4%, 13.1% and 9.8%, respectively. The causes' distribution by continents and subregions is analyzed. The causes (specific illness and etiological agent) of FUO are presented. The leading causes are common conditions, which should be actively searched for in the diagnostic process. These results correspond with the data of other systemic analyses and reviews of the literature about FUO.*

Key words: *fever, database, distribution by causes and geographic characteristics*

Въведение

Под термина неясно фебрилно състояние (НФС) се разбира фебрилитет, който не отшумява спонтанно в очаквания период за самоограничаваща се инфекция и чиято причина не може да бъде установена въпреки приложените диагностични усилия [1, 2, 14]. През 1961 г. Petersdorf и Beeson публикуват в Medicine (Baltimore) проспективно проучване върху 100 лица, като по този начин определят критериите за класическо неясно фебрилно състояние (НФС) [53]:

– температура, по-висока от 38.3°C (101°F) в няколко измервания;
– продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;

4. **Baymakova M**. Fever of unknown origin in children. General Medicine. 2015; 17(4): 44–49.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2015): **No** **CiteScore** (2015): **0.0**

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ ПРИ ДЕЦА

М. Баймакова
Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN CHILDREN

M. Baymakova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Неясното фебрилно състояние (НФС) е мултидисциплинарен, всеобхватен и заинтригуващ медицински проблем, който може да бъде клинична презентация на над 200 нозологични единици. Тълкуването на НФС сред детската популация изисква отделянето на самостоятелна подгрупа НФС при деца поради известни физиологични особености, необходимостта от комплексен подход при работа с деца и други субективни фактори. Инфекциозните заболявания са водещата причина за НФС, последвани от неинфекциозните възпалителни нарушения, а неоплазмите и разнородните причини са сравнително по-рядко застъпени. Структуриран е диагностичен алгоритъм при случай на НФС. Целта е с ефективни действия и подходящи способи да се постави навременна и правилна диагноза, което да определя правилното лечение и благоприятния изход от болестта.*

Ключови думи: *температура, детска възраст, диагностично поведение*

Summary. *Fever of unknown origin (FUO) is an interdisciplinary, comprehensive and obscuring medical problem; it can be presented as more than 200 nosological units. Interpretation of FUO among pediatric population requires the separation of an independent subgroup FUO in children, because of physiological characteristics, a complex approach to pediatric patients and some others subjective factors. Infectious diseases are the leading cause of FUO, followed by non-infectious inflammatory disorders, while neoplasm and miscellaneous causes are relatively rarely estimated. A structured diagnostics protocol can be used in case of FUO. The aim is to put the correct diagnose on time with effective and suitable approaches; it will lead to an appropriate treatment and favorable outcome.*

Key words: *fever, childhood, diagnostic approach*

Общи положения

Първата дефиниция за неясно фебрилно състояние (НФС) е предложена от *Petersdorf* и *Beeson* през 1961 г., базирайки се на проведено от тях проспективно проучване върху 100 души [27]. Това са основополагащите и всеобщо приети критерии за НФС [27]:

- температура, по-висока от 38.3°C в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

Впоследствие тези критерии търпят промени в резултат на развитието на медицината и клиничната практика. В резултат на научно-техническия прогрес, увеличаване броя на имунокомпрометираните пациенти, усъвършенстване на протоколите за действие в хирургичните и интензивните сектори, обогатяване на познанията за HIV-инфекцията и СПИН, пациентите с НФС по

5. **Baymakova M**, Demirev A, Plochev K. Imaging and invasive procedures in fever of unknown origin. General Medicine. 2016; 18(2): 37–45.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2016): **No** **CiteScore** (2016): **0.0**

Обзори

ОБРАЗНИ И ИНВАЗИВНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова[1], А. Демирев[2] и К. Плочев[1]

[1]Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София
[2]Клиничен център по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология, МУ – София

IMAGING AND INVASIVE PROCEDURES IN FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova[1], A. Demirev[2] and K. Plochev[1]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Clinical Center of Nuclear Medicine, Radiation and Medical Oncology, Medical University – Sofia

Резюме. *Неясното фебрилно състояние е актуален медицински проблем, представляващ предизвикателство пред медицинската общност. В алгоритъма на поведение се изисква комплексен, системен и всеобхватен подход. Изобразителните диагностични методи са неразделна част от диагностичния процес. През последните години, освен конвенционалните образни изследвания, се отчита засилващата се значима роля на нуклеарната медицина, в частност приложението на FDG-PET/CT. Приложението на инвазивните способи се характеризира със строго прецизиране на употребата им в контекста на конкретния клиничен случай и наличните диагностични насоки.*

Ключови думи: *неясно фебрилно състояние, образни изследвания, инвазивни изследвания, FDG-PET*

Summary. *Fever of unknown origin (FUO) is an actual medical problem, a challenge before the medical society. The diagnostic algorithm is a complex, systematic and comprehensive. The imaging methods are undivided part of the diagnostic process. In recent years, besides the conventional imaging methods, the nuclear medicine marks the increasing role of its usefulness, in particular the use of FDG-PET/CT. The application of invasive procedures is characterized by accurate use based on the current clinical case and available diagnostic clues.*

Key words: *fever of unknown origin, imaging methods, invasive procedures, FDG-PET*

Обща характеристика

Първата дефиниция за неясно фебрилно състояние (НФС) е предложена от *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* през 1961 г. на базата на проведено от тях проспективно проучване върху 100 души [33]. Това са основополагащите и всеобщо приети критерии за НФС [33]:

- температура, по-висока от 38.3°C в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

Впоследствие тези критерии търпят промени в резултат на развитието на медицината и клиничната практика. Вследствие на научно-техническия прогрес, увеличаване броя на имунокомпрометираните пациенти, усъвършенстване на протоколите за действие в хирургичните и интензивните сектори, обогатяване на познанията за HIV инфекцията и СПИН, пациентите с НФС по предложение на *David T. Durack* и *Alan C. Street* се разделят на четири субгрупи [25]:

6. **Baymakova M**. HIV-associated fever of unknown origin. General Medicine. 2016; 18(3): 35–40.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2016): **No** **CiteScore** (2016): **0.0**

HIV СВЪРЗАНО НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова
Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

HIV ASSOCIATED FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *През последните 30 години учените по света активно изучават HIV инфекцията и нейните прояви. Много често при HIV инфектирани пациенти се наблюдава проявата на фебрилитет с неизвестен произход. HIV свързаното неясно фебрилно състояние е една от четирите групи неясно фебрилно състояние (НФС). Причините, водещи до това състояние, са обект на анализ в настоящия труд. Обзорът на литературата показа, че инфекциите са водещата причина за HIV свързано НФС.*

Ключови думи: *HIV инфекция, НФС, причини*

Summary. *During the last 30 years researchers around the world analyze HIV infection and its development and presentation. Frequently HIV infected patients have clinical presentation of an undetermined fever. HIV associated fever of unknown origin is one of the subgroups of fever of unknown origin (FUO). The reasons leading to prolonged fever are subject of this analyze. The literature review shows that infections are the leading cause of HIV associated FUO.*

Key words: *HIV infection, FUO, reasons*

Общи положения

Повече от тридесет години медицинската общност изучава активно проблема с HIV инфекцията. Поради голямото клинично разнообразие, специфичните терапевтични режими и наличната пандемия със серопозитивни лица, учението за HIV/AIDS се обособява като самостоятелен научен дял на инфектологията. Все повече медицински специалисти акцентират върху проблемите на тази специфична група от населението [1-5]. Именно поради особеностите на тази инфекция е необходимо самостоятелното изучаване на проблема неясно фебрилно състояние (НФС) при HIV инфектирани лица [1-5]. Това обособяване е предложено от David T. Durack и Alan C. Street през 1991 г. [13] и модифицирано през 1997 г. от *David T. Durack* [14]. Използваната терминология е *HIV свързано НФС*, *HIV асоциирано НФС,* или *НФС при HIV инфектирани лица*. Като дефиниция се е оформило следното определение [14, 32]:

- HIV потвърдена инфекция;
- температура ≥ 38.3˚C (101˚F) в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние ≥ 3 седмици при амбулаторните пациенти или ≥ 3 дни при хоспитализирани болни;
- диагнозата остава неясна след 3 дни активен диагностичен процес, от които най-малко 48 часа на инкубация на културалните изследвания.

Важно е да се разбере смисълът от формирането на подобна група НФС, а именно че това са **лица с доказана HIV инфекция**, които имат прояви на фебрилитет с неуточнен генезис. Не-

7. Pishmisheva M, **Baymakova M**, Tsachev I, Christova I. Ehrlichioses and anaplasmoses. General Medicine. 2016; 18(4): 66–72.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2016): **No** **CiteScore** (2016): **0.0**

ЕРЛИХИОЗИ И АНАПЛАЗМОЗИ

М. Пишмишева[1], М. Баймакова[2], И. Цачев[3] и И. Христова[4]

[1]Инфекциозно отделение, МБАЛ – Пазарджик
[2]Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София
[3]Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора
[4]Отдел „Микробиология”, НЦЗПБ – София

EHRLICHIOSES AND ANAPLASMOSES

M. Pishmisheva[1], M. Baymakova[2], I. Tsachev[3] and I. Christova[4]

[1]Department of Infectious Diseases, Hospital of Pazardjik
[2]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[3]Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University – Stara Zagora
[4]Department of Microbiology, National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

Резюме. *През последните 30 години науката се занимава активно с представителите на семейство Anaplasmataceae. Anaplasmataceae са агенти със зоонозен характер и засягат както животните, така и хората. Целта на настоящата статия е да бъдат представени някои от характеристиките на Ehrlichia chaffeensis и Anaplasma phagocytophilum, както и особеностите на заболяванията, до които водят те. Разгледани са етиологията, патогенезата, диагностиката, клиниката и лечението на човешката моноцитна ерлихиоза и човешката гранулоцитна анаплазмоза. Извършен е системен анализ на достъпните литературни източници по отношение на ерлихиозите и анаплазмозите.*

Ключови думи*: Ehrlichia chaffeensis, Anaplasma phagocytophilum, обзор*

Summary. *Over the past 30 years, researchers have been actively investigated the species of family Anaplasmataceae. Anaplasmataceae are zoonoses agents and affect both animals and humans. The purpose of this article is to present some etiological and epidemiological characteristics of Ehrlichia chaffeensis and Anaplasma phagocytophilum, and also the clinical features of the diseases. Etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestation and treatment in case of Human Monocytotropic Ehrlichiosis and Human Granulocytotropic Anaplasmosis are discussed. Systemic review of the literature is done.*

Key words*: ehrlichia chaffeensis, anaplasma phagocytophilum, review*

Исторически данни

Представителите на сем. *Anaplasmataceae* са познати от 1910 г., когато Sir Arnold Theiler описва *Anaplasma marginale* [18]. Първият идентифициран вид ерлихия (*Ehrlichia canis*) е описан през 1935 г. в Алжир, като причинител на хеморагично заболяване при кучетата [23]. По-късно, по време на Виетнамската война (1955-1975), много кучета, използвани от американската армия, стават жертва на тази инфекция [24]. През 2006 г. в България проф. Илия Цачев доказва за първи път ерлихиоза при кучета в кучкарник край град Пловдив [34]. Две години по-късно Илия Цачев и сътр. откриват *Anaplasma phagocytophilum* при 8-годишно куче, порода Американски кокер шпаньол [36]. През 2012 г. е открита анаплазмоза и

8. **Baymakova M**, Plochev K, Dikov I, Popov GT, Mihaylova-Garnizova R, Kovaleva V, Kundurdjiev T. Fever of unknown origin in a Bulgarian hospital: evaluation of 54 cases for a four year-period. J Clin Anal Med. 2016; 7(1): 70–75.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2016): **No** **CiteScore** (2016): **0.3**
Citations (Scopus): **6**

Fever of Unknown Origin in a Bulgarian Hospital: Evaluation of 54 Cases for a Four Year-Period

Magdalena Baymakova[1], Kamen Plochev[1], Ivan Dikov[1], Georgi T. Popov[1], Raynichka Mihaylova-Garnizova[1], Valentina Kovaleva[2], Todor Kundurdjiev[3]
[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy,
[2]Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy,
[3]Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Medical University, Sofia, Bulgaria

Abstract
Aim: The aim of this study was to describe the etiological distribution, clinical and laboratory characteristics of patients with Fever of unknown origin (FUO), admitted to one Bulgarian hospital. Material and Method: A retrospective study was done for a period of four years. The modified criteria of Petersdorf and Beeson were applied. Complete history, physical examination and basic laboratory investigations were done. According to the potentially diagnostic clues, specific tests, immunological and imaging methods were performed. The invasive procedures were the last step. Results: Fifty-four patients met the inclusion criteria. The estimated causes were: infection 59.3%, neoplasm 3.7%, non-infectious inflammatory disease 14.8%, miscellaneous 5.5% and undiagnosed cases 16.7%, respectively. The mean age was 44.3 years. The leading clinical features were fever, chills, sweats and fatigue. The association of clinical signs, physical exam and laboratory results were discussed. Discussion: The infectious diseases were the leading cause of FUO. The etiological distribution of causes was near to results reported from South-East Europe. Some geographic, climatic, zoonotic and social factors influenced the results.

Keywords
Causes; Fever; South-East Europe

DOI: 10.4328/JCAM.3897 Received: 22.09.2015 Accepted: 19.10.2015 Printed: 01.01.2016 J Clin Anal Med 2016;7(1): 70-5
Corresponding Author: Magdalena Baymakova, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, PO Box 1606, Sofia, Bulgaria.
T.: +359 898767594 E-Mail: dr.baymakova@gmail.com

9. **Baymakova M**, Sakem B, Plochev K, Popov GT, Mihaylova-Garnizova R, Kovaleva V, Kundurdjiev T. Epidemiological characteristics and clinical manifestations of hepatitis E virus infection in Bulgaria: a report on 20 patients. Srp Arh Celok Lek. 2016; 144(1-2): 63–68.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2016): **0.253** **CiteScore** (2016): **0.5**
Citations (Scopus): **12** **Citations** (ЦМБ): **7**

Srp Arh Celok Lek. 2016 Jan-Feb;144(1-2):63-68 DOI: 10.2298/SARH1602063B
ОРИГИНАЛНИ РАД / ORIGINAL ARTICLE UDC: 616.36-002(497.2)"2004/2012" 63

Epidemiological characteristics and clinical manifestations of hepatitis E virus infection in Bulgaria: A report on 20 patients

Magdalena Baymakova[1], Benjamin Sakem[2], Kamen Plochev[1], Georgi T. Popov[1], Raynichka Mihaylova-Garnizova[1], Valentina Kovaleva[3], Todor Kundurdjiev[4]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria;
[2]Department of Bacteriology, Center for Laboratory Medicine Dr. Risch, Bern, Switzerland;
[3]Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria;
[4]Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Medical University, Sofia, Bulgaria

SUMMARY
Introduction Hepatitis E is one of the leading clinical manifestations of acute viral hepatitis in developing countries. In industrialized countries, during the past several years, sporadic "autochthonous" cases of HEV infection have been increased.
Objective The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical and laboratory features of HEV infection among patients hospitalized at the Department of Infectious Diseases in Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.
Methods A retrospective study of 806 cases of acute viral hepatitis was performed at the Department of Infectious Diseases in Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria, between December 2004 and September 2012. The etiological diagnosis was established by ELISA. The statistical analysis was performed using Excel 2007 (Microsoft, Redmond, Washington, USA) and SPSS Statistics 19.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA).
Results Specific reaction to anti-HEV-IgM and anti-HEV-IgG antibodies were detected in 20 (2.48%) of 806 patients. The most observed clinical presentations were jaundice (85%), fatigue (85%), anorexia (65%), abdominal discomfort (55%) and fever (40%). The mean values of aspartate transaminase and alanine transaminase were 521 IU/l and 881 IU/l, respectively. The cholestasis was slight, marked with mean values of gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase, respectively 418 IU/l and 486 IU/l.
Conclusion We report twenty autochthonous sporadic cases of acute infection with HEV. The zoonotic etiology of the virus as well as the foodborne transmission of the infection is discussed. We found that aging and pre-existing underlying diseases are risk factors for a severe course of the HEV infection.
Keywords: autochthonous HEV infection; clinical course; biochemical parameters

INTRODUCTION

In India, in late 1970, there was evidence of waterborne epidemics of enterically transmitted viral hepatitis distinct from hepatitis A [1]. The new form of non-A, non-B hepatitis came to be known as epidemic non-A, non-B hepatitis or enterically transmitted non-A, non-B hepatitis [2]. Subsequently, the name was changed to Hepatitis E (HEV) [3]. It is a non-enveloped RNA virus with icosahedral particles of around 32 nm diameter [3, 4]. HEV is classified in the genus *Hepevirus*, family *Hepeviridae* [5, 6]. The virus has four genotypes, but only one serotype [7]. Genotype 1 and 2 infect humans, whereas 3 and 4 infect humans, pigs and other mammalian species [7]. HEV genotype 1 is responsible for most endemic and epidemic cases of the infection in Asia [8]. Genotype 2 is prevalent in Central America and Africa, whereas genotype 3 is mostly detected in Europe and North America [8, 9]. Genotype 4 is most common in Eastern Asia [10]. Probably HEV infection is the most common cause of acute hepatitis and jaundice in the world [8, 11]. It is endemic for several Asian and African countries [9]. In the developing countries HEV is a result of a waterborne infection and spread zoonotically in industrialized countries or associated with travel to endemic areas [8]. In the developed countries, during recent times, the number of HEV infection is witnessing an increase. It is associated with sporadic cases, occasional small foodborne infection related to autochthonous hepatitis E, assumed to be caused by zoonotic spread of the infection from wild or domestic animals [12].

OBJECTIVE

The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical and laboratory features of HEV infection among patients hospitalized at the Department of Infectious Diseases in the Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.

METHODS

Using records of the clinical histories, an epidemiological questionnaire, medical history, risk factors, comprehensive physical examinations and clinical monitoring during the hospital

Correspondence to:
Magdalena BAYMAKOVA
Department of Infectious Diseases
Military Medical Academy
PO Box 1606, Sofia
Bulgaria
dr.baymakova@gmail.com

10. **Baymakova M**, Plochev K, Dikov I, Kundurdjiev T, Popov GT, Kovaleva V. The prevalence of vector-borne diseases among patients with fever of unknown origin in a Bulgarian hospital. Arch Hellenic Med. 2016; 33(5): 656–660.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2016): **No** **CiteScore** (2016): **0.0**
Citations (Scopus): **1**

Copyright © Athens Medical Society
www.mednet.gr/archives
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992

ORIGINAL PAPER
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

The prevalence of vector-borne diseases among patients with fever of unknown origin in a Bulgarian hospital*

ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(5):656–660
ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(5):656–660

M. Baymakova,[1]
K. Plochev,[1]
I. Dikov,[1]
T. Kundurdjiev,[2]
G.T. Popov,[1]
V. Kovaleva[3]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia
[2]Department of Occupational Health, Faculty of Public Health, Medical University, Sofia
[3]Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

OBJECTIVE **Fever of unknown origin (FUO) is a puzzling condition. The causes of FUO can be classified in five groups: infections, neoplasia, non-infectious inflammatory diseases, miscellaneous and undiagnosed causes. Vector-borne diseases are important emerging illnesses globally. The aim of this study was to estimate their prevalence and to describe the clinical and laboratory features of patients with vector-borne diseases presenting as FUO.** METHOD **Retrospective analysis was made of the characteristics of 78 patients with febrile syndrome investigated over a period of 4 years at the Department of Infectious Diseases of the Military Medical Academy (Sofia, Bulgaria). All patients underwent a thorough medical history, physical examination and laboratory investigations and the final diagnosis was based on clinical, epidemiological and laboratory data.** RESULTS **The modified Petersdorf-Beeson criteria for FUO were fulfilled by 54 of the patients. A definitive diagnosis was made in 45 and infectious diseases were established in 32 (59.3%) cases. Vector-borne diseases were identified in 10 patients. The diagnosis was determined in 7 as Rickettsioses (*R. conorii* 2/10 and *C. burnetii* 5/10), co-infection with *C. burnetii* and *C. pneumoniae* in one, and Lyme disease in two patients.** CONCLUSIONS **The leading cause of FUO among the Bulgarian population is infectious diseases, in agreement with other published data from South-East Europe. Among infections, the illnesses caused by arthropod-transmitted disease are not rare: 31.3% of all infections. Explanations for these results include the geographical location, climate and level of economic development.**

Συχνότητα νοσημάτων μέσω ενδιάμεσου ξενιστή σε ασθενείς με πυρετό άγνωστης αιτίας σε ένα βουλγαρικό νοσοκομείο

Περίληψη στο τέλος του άρθρου

Key words

Fever
Frequency
Pyrexia of unknown origin
Vector-borne diseases

Submitted 27.1.2016
Accepted 2.2.2016

Pyrexia or fever of unknown origin (FUO) is one of the most interesting and puzzling conditions in clinical medicine. The search for the cause of prolonged fever is challenging. The general medical knowledge about FUO dates from 1961, when a definition of this condition was given by Petersdorf and Beeson.[1] The inclusion criteria they proposed were: (a) Fever of higher than 38.3 °C on at least three occasions; (b) duration of fever of at least three weeks; (c) the diagnosis uncertain after one week of hospital investigation.[1] Later this definition was modified and the condition was divided into (a) classical FUO, (b) nosocomial FUO and (c) immune-deficient FUO, and (d) HIV-related FUO.[2] The causes of prolonged fever are classified in 5: (a) Infections, (b) neoplasia, (c) non-infectious inflammatory diseases (NIID), (d) miscellaneous, and (e) undiagnosed causes.[1–4] The distribution of causes is influenced by scientific-technical progress, medical knowledge, the economic and social development of a region and, not least, the geographical region and its climatic features.[5,6] Infectious diseases are the most common category as a cause of FUO, globally.[5–9] The most frequent infections causing FUO are tuberculosis, abscesses and endocarditis.[6,10] Illnesses caused by vector-borne transmission are rare, with varying distribution depending on the climate

* Parts of this manuscript were presented at the 14th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases, 27–30 September 2015, Vienna, Austria (P93 – Poster session)

11. **Baymakova M**, Trifonova I, Panayotova E, Dakova S, Pacenti M, Barzon L, Lavezzo E, Hristov Y, Ramshev K, Plochev K, Palu G, Christova I. Fatal case of West Nile neuroinvasive disease in Bulgaria. Emerg Infect Dis. 2016; 22(12): 2203–2204.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **PubMed Central (PMC)**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2016): **8.222** **CiteScore** (2016): **10.2**
Citations (Scopus): **12** **Citations** (Web of Science): **18** **Citations** (ЦМБ): **2**

References

1. Hoffmann B, Scheuch M, Höper D, Jungblut R, Holsteg M, Schirrmeier H, et al. Novel orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011. Emerg Infect Dis. 2012;18:469–72. http://dx.doi.org/10.3201/eid1803.111905
2. Wernike K, Conraths F, Zanella G, Granzow H, Gache K, Schirrmeier H, et al. Schmallenberg virus—two years of experiences. Prev Vet Med. 2014;116:423–34. http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.03.021
3. Steinrigl A, Schiefer P, Schleicher C, Peinhopf W, Wodak E, Bagó Z, et al. Rapid spread and association of Schmallenberg virus with ruminant abortions and foetal death in Austria in 2012/2013. Prev Vet Med. 2014;116:350–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.03.006
4. EFSA (European Food Safety Authority). Schmallenberg virus: state of the art. EFSA journal. 2014;12(5):3681 [cited 2015 May 17]. http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3681.htm
5. Molenaar FM, La Rocca SA, Khatri M, Lopez J, Steinbach F, Dastjerdi A. Exposure of Asian elephants and other exotic ungulates to Schmallenberg virus. PLoS One. 2015;10:e0135532. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135532
6. Larska M, Krzysiak M, Smreczak M, Polak MP, Zmudziński JF. First detection of Schmallenberg virus in elk (*Alces alces*) indicating infection of wildlife in Białowieża National Park in Poland. Vet J. 2013;198:279–81. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.013
7. Bréard E, Lara E, Comtet L, Viarouge C, Doceul V, Desprat A, et al. Validation of a commercially available indirect ELISA using a nucleocapsid recombinant protein for detection of Schmallenberg virus antibodies. PLoS One. 2013;8:e53446. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053446
8. Bilk S, Schulze C, Fischer M, Beer M, Hlinak A, Hoffmann B. Organ distribution of Schmallenberg virus RNA in malformed newborns. Vet Microbiol. 2012;159:236–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.03.035
9. Wernike K, Breithaupt A, Keller M, Hoffmann B, Beer M, Eschbaumer M. Schmallenberg virus infection of adult type I interferon receptor knock-out mice. PLoS One. 2012;7:e40380. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040380
10. Ponsart C, Pozzi N, Bréard E, Catinot V, Viard G, Sailleau C, et al. Evidence of excretion of Schmallenberg virus in bull semen. Vet Res. 2014; 45:37.

Address for correspondence: Eve Laloy, UMR Virologie 1161 (ANSES/INRA/ENVA), Laboratoire de Santé animale, ANSES, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94700 Maisons-Alfort, France; eve.laloy@vet-alfort.fr

Fatal Case of West Nile Neuroinvasive Disease in Bulgaria

Magdalena Baymakova, Iva Trifonova, Elitsa Panayotova, Severina Dakova, Monia Pacenti, Luisa Barzon, Enrico Lavezzo, Yancho Hristov, Konstantin Ramshev, Kamen Plochev, Giorgio Palu, Iva Christova

Author affiliations: Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria (M. Baymakova, S. Dakova, Y. Hristov, K. Ramshev, K. Plochev); National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia (I. Trifonova, E. Panayotova, I. Christova); Padova University Hospital, Padova, Italy (M. Pacenti); University of Padova, Padova (L. Barzon, E. Lavezzo, G. Palu)

DOI: http://dx.doi.org/10.3201/eid2212.151968

To the Editor: West Nile virus (WNV) is a mosquitoborne flavivirus. Approximately 80% of human infections are asymptomatic, 10%–20% are characterized by an acute febrile illness, and <1% by involvement of the central nervous system (West Nile neuroinvasive disease) (*1*). Sporadic human cases and small outbreaks of West Nile fever were reported in Europe until the mid-1990s (*2*), when the first large outbreak occurred in Romania in 1996 (*3*).

Since then, and especially in recent years, sporadic human cases and outbreaks have been reported in other countries in Europe and neighboring countries on the Balkan Peninsula (*2*). A large outbreak of WNV lineage 2 infection occurred in Greece in 2010 (*4*). Outbreaks have also been reported in other countries in Europe, which showed spread of WNV lineage 2 (*5*–*8*). Some probable cases of West Nile fever were reported to the Bulgarian Ministry of Health on the basic of serologic test results.

We report a case of fatal West Nile neuroinvasive disease in a man in Bulgaria. This case was confirmed by detection of specific antibodies against WNV and sequencing of the full virus genome.

A 69-year-old man was admitted to the Emergency Center, Military Medical Academy (Sofia, Bulgaria), on August 27, 2015, because of fever, headache, hand tremor, muscle weakness and disability of lower extremities, nausea, and vomiting. These signs and symptoms developed 3 days before hospitalization. The patient reported being bitten by insects through the summer. He also had concomitant cardiovascular disease. In the 24-hour period after hospitalization, a consciousness disorder and deterioration of the extremities' weakness developed, and the patient had a Glasgow come score ≤8.

The patient was transferred to Department of Intensive Care. Neurologic examination showed neck stiffness, positive bilateral symptoms of Kernig and Brudzinski, right facial paralysis, and areflexia of the lower extremities. The patient underwent intubation, and despite complex medical therapy, a cardiopulmonary disorder developed, and he died 14 days after admission.

Laboratory test results at admission were within reference ranges. Lumbar puncture was performed, and cerebrospinal fluid (CSF) testing showed a clear color, leukocytes 39 $\times 10^6$ cells/L (reference range 0–5 $\times 10^6$ cells/L), polymorphonucleocytes 2% (0%–6%), lymphocytes 93%

12. **Baymakova M**, Dimova Y, Popova D, Kirilova P, Chobanova P, Andonova R, Popov G, Vikentieva E, Vladimirova R, Plochev K. *Toxocara canis* infection presenting as fever of unknown origin. General Medicine. 2017; 19(1): 26–29.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2017): **No** **CiteScore** (2017): **0.0**
Citations (Scopus): **0** **Citations** (Web of Science): **1**

Клинични случаи

ИНФЕКЦИЯ С *TOXOCARA CANIS*, ДЕБЮТИРАЩА КАТО НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова[1], Й. Димова[2], Д. Попова[3], П. Кирилова[2], П. Чобанова[2], Р. Андонова[1], Г. Попов[1], Е. Викентиева[3], Р. Владимирова[3] и К. Плочев[1]

[1]Клиника по инфекциозни болести
[2]Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена
[3]Клинична лаборатория и имунология, Военномедицинска академия – София

TOXOCARA CANIS INFECTION PRESENTING AS FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova[1], Y. Dimova[2], D. Popova[3], P. Kirilova[2], P. Chobanova[2], R. Andonova[1], G. Popov[1], E. Vikentieva[3], R. Vladimirova[3] and K. Plochev[1]

[1]Department of Infectious Diseases
[2]Center of Military Epidemiology and Hygiene
[3]Department of Clinical Laboratory and Immunology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Представяме клиничен случай на 34-годишен мъж с оплаквания за фебрилитет, отпадналост, лесна уморяемост, болки по ставите на пръстите (на ръцете и краката) и втрисане. Фебрилитетът покрива критериите за неясно фебрилно състояние (НФС) по Durack и Street. Клиниколабораторните изследвания показаха повишени нива на С-реактивен протеин, лактат дехидрогеназа и феритин. Проведоха се абдоминална ехография, рентгенография на бял дроб и трансторакална ехокардиография. Серологичното изследване за Toxocara canis даде положителен резултат (T. canis IgG ELISA Sample index 3.0 / reference range 0.9-1.1). След проведена консултация със специалист по медицинска паразитология се прие диагнозата токсокароза. Това заболяване е една от редките причини за НФС.*

Ключови думи: *неясно фебрилно състояние, Toxocara canis, диагностика*

Abstract. *It is presented a case report of 34-year-old man with fever, chills, fatigue, weakness and joints' pain of the fingers (hands and legs). The febrile condition met the criteria for Fever of Unknown Origin (FUO) by Durack u Street. Laboratory tests found elevation of C-reactive protein, lactate dehydrogenase and ferritin. Additional investigations as abdominal ultrasound, lung radiography and transthoracic echocardiography were performed. Serological tests for Toxocara canis were done and a positive result was estimated (T. canis IgG ELISA Sample index 3.0 / reference range 0.9-1.1). A parasitological consultation was done and a diagnosis of Toxocariasis was accepted. This disease is a rare cause of FUO.*

Key words: *fever of unknown origin, Toxocara canis, diagnosis*

Въведение

През 1961 г. американските учени *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* първи дават конкретно определение за неясното фебрилно състояние (НФС) [18]:

- температура по-висока от 38.3°C (101°F) в няколко измервания;
- продължителност на фебрилното състояние най-малко 3 седмици;
- диагнозата остава неясна след едноседмичен активен диагностичен процес в болнична среда.

13. **Baymakova M**, Zaekov N, Andonova R, Pishmisheva M, Pekova L, Popov G, Plochev K. Infectious diseases in athletes. General Medicine. 2017; 19(2): 50–56.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2017): **No** **CiteScore** (2017): **0.0**
Citations (Scopus): **2**

ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ ПРИ СПОРТИСТИ

М. Баймакова[1], Н. Заеков[2], Р. Андонова[1], М. Пишмишева[3], Л. Пекова[4], Г. Попов[1] и К. Плочев[1]

[1]Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София
[2]Катедра „Физиология и биохимия“, НСА – София
[3]Инфекциозно отделение, МБАЛ – Пазарджик
[4]Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ – Стара Загора

INFECTIOUS DISEASES IN ATHLETES

M. Baymakova[1], N. Zaekov[2], R. Andonova[1], M. Pishmisheva[3], L. Pekova[4], G. Popov[1] and K. Plochev[1]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Department of Physiology and Biochemistry, National Sports Academy – Sofia
[3]Department of Infectious Diseases, Hospital – Pazardjik
[4]Department of Infectious Diseases, University Hospital – Stara Zagora

Резюме. *В България има 109 спортни федерации, 5104 спортни клуба и над 50 хил. активно спортуващи лица. При извършването на физически упражнения атлетите влизат в постоянен контакт с различни инфекциозни агенти (бактерии, вируси, микози и паразити). Много често това води до различни инфекциозни заболявания и до откъсване от тренировъчния процес. Целта на настоящия обзор е да се разгледат най-често срещаните инфекциозни заболявания при лицата, занимаващи се активно със спортна дейност.*

Ключови думи: *инфекция, спорт, обзор*

Abstract. *In Bulgaria there are 109 sports federations, 5104 sports clubs and more than 50 thousands actively sporting people. During the physical exercises athletes have a permanent contact with different infectious agents (bacteria, viruses, mycoses and parasites). Frequently these contacts lead to development of infectious diseases and accordingly break from training regime. The aim of this study is to present the most common infectious diseases among people who do sports activities.*

Key words: *infection, sport, review*

Въведение

Съгласно Закона за физическото възпитание и спорта основната цел на този вид дейност е да се подобри здравето и физическата активност на нацията чрез системни занимания с физически упражнения и спорт от всички възрастни [6]. В теорията и практиката са познати две основни направления на тази човешка дейност: а) физическо възпитание и спорт за всички и б) спорт за високи постижения [6, 9]. Първото направление обхваща различните двигателни активности и спортни занимания, извършвани от непрофесионалисти с цел укрепване на тяхното здраве и физическа кондиция. Второто направление включва в себе си всички професионални спортисти, т.е. лицата, при които това е основното им занимание (това е тяхна работа).

Спортната медицина най-често се асоциира с травматични проблеми, кардиологични усложнения, хранене и допинг контрол [3-5, 7-11]. Изброените медицински направления са най-сре-

14. **Baymakova M**, Popov G, Andonova R, Dimova Y, Kirilova P, Chobanova P, Demirev A, Gligorov-Slavcheva B, Kovaleva V, Kostadinova I, Dikov I, Plochev K. Parasitic diseases among Bulgarian patients with fever of unknown origin. General Medicine. 2017; 19(4): 15–19.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2017): **No** **CiteScore** (2017): **0.0**
Citations (Scopus): **0** **Citations** (Web of Science): **1**

ПАРАЗИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ

М. Баймакова[1], Г. Попов[1], Р. Андонова[1], Й. Димова[2], П. Кирилова[2], П. Чобанова[2], А. Демирев[3], Б. Глигоров-Славчева[1], В. Ковальова[2], И. Костадинова[3], И. Диков[1] и К. Плочев[1]

[1]Катедра по инфекциозни болести, [2]Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА – София
[3]Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник Онкологичен център” – София

PARASITIC DISEASES AMONG BULGARIAN PATIENTS WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

M. Baymakova[1], G. Popov[1], R. Andonova[1], Y. Dimova[2], P. Kirilova[2], P. Chobanova[2], A. Demirev[3], B. Gligorov-Slavcheva[1], V. Kovaleva[2], I. Kostadinova[3], I. Dikov[1] and K. Plochev[1]

[1]Department of Infectious Diseases, [2]Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia
[3]Department of Nuclear Medicine, University Hospital „Acibadem City Clinic Cancer Center” – Sofia

Резюме. *Неясното фебрилно състояние (НФС) е интересен и комплициран медицински проблем. Причини за НФС са над 200 различни заболявания от почти целия спектър на медицинската наука. Паразитозите са част от инфекциозните причини за НФС. Целта на настоящата статия е да представим паразитозите като причина за НФС при пациенти, хоспитализирани в Клиниката по инфекциозни болести (КИБ) към ВМА – София, за 10-годишен период. В проучването са използвани следните методи – библиографски, на сравнението, клиниколабораторни, образни и инвазивни, статистически. НФС е дефинирано по критериите на David T. Durack и Alan C. Street. Хоспитализираните за 10-годишен период пациенти с неясно фебрилно състояние са щателно изследвани до уточняване на окончателната диагноза. Паразитологичен причинител е установен сред 9 пациенти. Сред тези лица с паразитологична причина за НФС преобладава мъжкият пол (мъж/жена – 71.4%/28.6%), средната възраст е 46.66 ± 17.04 години (възрастов диапазон: 25-78), болничният престой е 8.22 ± 5.09 дни (95%CI, 1.76-18.20), продължителността на фебрилната реакция е 59.55 ± 48.24 дни (95%CI, 35.00-154.11). От осъществените клиниколабораторни изследвания се установиха завишени нива на ESR 46.77 ± 26.56 mm/h (референтен диапазон: ≤ 20 mm/h), CRP 53.68 ± 51.66 mg/L (референтен диапазон: 0.0-5.0 mg/L) и фибриноген 5.5 ± 1.66 g/L (референтен диапазон: 2.0-4.5 g/L). При образните изследвания абдоминалната ехография демонстрира 44% принос по отношение на окончателната диагноза, при 33% от пациентите е приложен нуклеарномедицинският метод ^{18}F-FDG PET/CT с установен 33% принос, при 77% от случаите е извършена рентгенография на белите дробове и трансторакална ехокардиография (без съществена значимост), а при 44% от болните е проведена компютърна томография с установени 25% полза за диагностично уточняване. На базата на интегрираната информация от анамнезата, физикалния преглед, клиниколабораторните изследвания, образните и инвазивни изследвания се установиха следните окончателни диагнози: 2 пациенти с трихинелоза, 1 пациент с токсокароза и 6 пациенти с токсоплазмоза. Представихме 9 пациенти с НФС, предизвикано от паразитози. Паразитологичните причини за НФС са по-рядко срещани от бактериологичните, въпреки това не бива да се подценява техният инфекциозен потенциал и въздействието им върху макроорганизма. Доброто познаване на диагностичния подход при НФС е стабилна предпоставка за правилно и точно диагностициране, а оттам и за справяне с причините, довели до температурата с неизвестен произход.*

Ключови думи*: НФС, паразитози, диагностика*

15. Pekova L, **Baymakova M**, Parousheva P, Fartunova M, Dimitrov N, Tomova I. Clinical characteristics of ulceroglandular tularemia in two Bulgarian regions, 2014-2015: a report of five cases. Folia Med (Plovdiv). 2017; 59(4): 486–493.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**
Impact Factor (2017): **No** **CiteScore** (2017): **0.9**
Citations (Scopus): **3** **Citations** (Web of Science): **4**

DE GRUYTER OPEN

DOI: 10.1515/folmed-2017-0050

CASE REPORT

Clinical Characteristics of Ulceroglandular Tularemia in Two Bulgarian Regions, 2014-2015: a Report of Five Cases

Liliya M. Pekova[1], Magdalena P. Baymakova[2], Pavlina O. Parousheva[1], Mariya D. Fartunova[1], Nikolay E. Dimitrov[1], Iskra A. Tomova[3]

[1] Department of Infectious Diseases, Stara Zagora University Hospital, Bulgaria
[2] Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria
[3] National Reference Laboratory High Medical Risk Infections, National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria

Correspondence:
Magdalena P. Baymakova, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Georgi Sofiyski Str., 1606 Sofia, Bulgaria
E-mail: dr.baymakova@gmail.com
Tel: +359898767594

Received: 07 Jul 2016
Accepted: 01 May 2017
Published Online: 22 May 2017
Published: 22 Dec 2017

Key words: *Francisella tularensis*, clinical course, South Bulgaria

Citation: Pekova LM, Baymakova MP, Parousheva PO, Fartunova MD, Dimitrov NE, Tomova IA. Clinical characteristics of ulceroglandular tularemia in two Bulgarian regions, 2014-2015: a report of five cases.
Folia Medica 2017;59(4):486-93.
doi:10.1515/folmed-2017-0050

We present here the first five human cases with tularemia from two regions in South Bulgaria in which there had been no previous report of the infection. The cases occurred over a period of 8 months (December 2014 – August 2015). They were treated at the Department of Infectious Diseases in Stara Zagora University Hospital, Bulgaria. We present the clinical, epidemiological and laboratory data for four men and one woman (age range 52 to 73 years). Three men were hunters, four patients took part in handling, preparing/skinning and cooking the game animals. One man marked agricultural work and contact with straw stems. After a mean incubation period of 4.8±1.4 days ulcers appeared, followed by local painful lymphadenitis. All patients presented with liver enlargement and elevation in acute phase reactants. The etiological diagnosis was made by tube agglutination test in all cases, PCR positive result was found in one. The administered antibacterial treatment was a combination of aminoglycosides and 4-quinolones with the outcome being favorable for all patients. The current report suggests presence of *Francisella tularensis* in South Bulgaria.

INTRODUCTION

Francisella tularensis is a fastidious Gram-negative primarily zoonotic pathogen that causes tularemia and occasionally affects humans.[1] The pathogen usually enters through small skin lesions although it is possible that it can penetrate through grossly intact skin. *F. tularensis* is highly infectious. A small number of bacteria of about 10 organisms can cause this form of the disease.[2] The infection could be life-threatening in most cases, but prompt diagnosis and proper treatment are the key to a successful outcome. Because of these etiological and epidemiological features tularemia has been considered a potential bioterrorist agent since 1970.[1] Depending on the route of infection the disease has six clinical forms: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, pharyngeal, typhoidal, and pneumonic.[1]

Ulceroglandular tularemia is the most common presentation with tick bites or animal contacts being the usually recalled exposures.[3] This form is the most quickly recognized as tularemia in endemic area. The initial specific complaint is often enlarged and tender localized lymphadenopathy. A skin lesion is the most common point of entry of the bacteria. Skin lesions may appear before, simultaneously with, or from one to several days after the adenopathy.[2] Vesicles also may be seen, and these may be mistaken for herpes simplex or varicella infection.[1] The papule undergoes necrosis, leaving a tender ulcer with a raised border. If left untreated, the ulcer may take weeks to heal and leave a residual scar.[1-3] Multiple lesions may occur, particularly in infections with animal sources. The location of the ulcer generally reflects the mode of acquisition. Animal contacts tend to yield ulcers on the hands and forearms while tick bites tend

downloaded from www.foliamedica.bg

16. Popov G, **Baymakova M**, Karcheva M, Andonova R, Pishmisheva M, Pepovich R, Zaekov N, Tsachev I, Pekova L, Plochev K. Hepatitis A virus infection: general characteristics and prevention. General Medicine. 2018; 20(2): 68–75.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2018): **No** **CiteScore** (2018): **0.0**
Citations (ЦМБ): **4**

Обзори

ХЕПАТИТ А ВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ: ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕВЕНЦИЯ

Г. Попов[1], М. Баймакова[1], М. Карчева[2], Р. Андонова[1], М. Пишмишева[3], Р. Пепович[4], Н. Заеков[5], И. Цачев[6], Л. Пекова[6] и К. Плочев[1]

[1]Военномедицинска академия – София
[2]Медицински университет – Плевен
[3]МБАЛ – Пазарджик
[4]Лесотехнически университет – София
[5]Национална спортна академия – София
[6]Тракийски университет – Стара Загора

HEPATITIS A VIRUS INFECTION: GENERAL CHARACTERISTICS AND PREVENTION

G. Popov[1], M. Baymakova[1], M. Karcheva[2], R. Andonova[1], M. Pishmisheva[3], R. Pepovich[4], N. Zaekov[5], I. Tsachev[6], L. Pekova[6] and K. Plochev[1]

[1]Military Medical Academy – Sofia
[2]Medical University – Pleven
[3]MHAT – Pazardjik
[4]University of Forestry – Sofia
[5]National Sports Academy – Sofia
[6]Trakia University – Stara Zagora

Резюме. *Хепатит А вирусната инфекция е заболяване, което до голяма степен засяга социално уязвимите групи в едно общество. Поради лесно осъществимия механизъм на предаване тази инфекция сравнително бързо би могла да предизвика епидемични взривове в отделни региони с нисък жизнен стандарт. От особено значение е повишаването на знанията и компетентността по тази нозологична единица. Целта на статията е да се направи системен обзор на научната литература за HAV инфекцията, като се обърне по-специално внимание на превенцията и профилактиката.*

Ключови думи: *хепатит А, инфекция, епидемия, ваксини*

Abstract. *Hepatitis A virus infection is a disease that mostly affects socially vulnerable groups in the community. Due to an easily achievable mechanism of transmission, this infection could relatively quickly trigger epidemic outbreaks in regions with low standard of living. Because of all these facts it is important to increase the knowledge and competitions for this illness. The aim of this article is a systematic review of medical literature for HAV-infection with an emphasis on prevention and prophylaxis.*

Key words: *hepatitis A, infections, epidemic, vaccines*

Общи положения

Вирусният хепатит А е остро възпаление на черния дроб, причинено от ентерално предавания hepatitis A virus (HAV), протичащо с често наблюдавани в практиката симптоми като безапетитие, слабост и пожълтяване [14]. Инфекцията е самоограничаваща се, не причинява хронично чернодробно заболяване [1]. Продължителността и тежестта на боледуването са вариабилни, рядко може да се развие фулминантен хепатит.

17. **Baymakova M**, Popov G, Andonova R, Pishmisheva M, Pepovich R, Zaekov N, Parousheva P, Pekova L, Plochev K, Tsachev I. Hepatitis B virus infection: general characteristics and prevention. General Medicine. 2018; 20(3): 40–46.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2018): **No** **CiteScore** (2018): **0.0**
Citations (Scopus): **2** **Citations** (ЦМБ): **1**

Обзори

ХЕПАТИТ В ВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ: ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРЕВЕНЦИЯ

М. Баймакова[1], Г. Попов[1], Р. Андонова[1], М. Пишмишева[2], Р. Пепович[3], Н. Заеков[4], П. Парушева[5], Л. Пекова[5], К. Плочев[1] и И. Цачев[6]

[1]Военномедицинска академия – София
[2]МБАЛ – Пазарджик
[3]Лесотехнически университет – София
[4]Национална спортна академия – София
[5]УМБАЛ – Стара Загора
[6]Тракийски университет – Стара Загора

HEPATITIS B VIRUS INFECTION: GENERAL CHARACTERISTICS AND PREVENTION

M. Baymakova[1], G. Popov[1], R. Andonova[1], M. Pishmisheva[2], R. Pepovich[3], N. Zaekov[4], P. Parousheva[5], L. Pekova[5], K. Plochev[1] and I. Tsachev[6]

[1]Military Medical Academy – Sofia
[2]Hospital – Pazardjik
[3]University of Forestry – Sofia
[4]National Sports Academy – Sofia
[5]University Hospital – Stara Zagora
[6]Trakia University – Stara Zagora

Резюме. *Хепатит В вирусната инфекция е заболяване с високо социално и икономическо значение. Засяга лица във всички възрастови групи и във всички региони на света. Това налага подобряване на познанията за тази инфекция и разширяване на превантивните мерки. Целта на настоящата статия е да се направи систематичен обзор на хепатит В вирусната инфекция с особен акцент върху превенцията на това заболяване.*

Ключови думи*: хепатит В, инфекциозно заболяване, превенция, ваксини*

Abstract. *Hepatitis B virus infection is a disease with high social and economical importance. The infection affects all age groups and spreads in all regions in the world. Improving knowledge about HBV-infection and increasing of preventive measurements is required. The aim of this article is a systematic review of hepatitis B virus infection with an accent on prevention.*

Key words: *hepatitis B, infectious disease, prevention, vaccines*

Въведение

Хепатит В е потенциална животозастрашаваща инфекция на черния дроб, причинена от *Hepatitis B virus* (HBV), който довежда до развитието на остър, фулминантен или хроничен вирусен хепатит, чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином. HBV се предава чрез контакт с кръв или други телесни течности от инфектиран човек. В световен мащаб над 257 млн. души живеят с HBV инфекция [48]. Ежегодно около 600 000 смъртни случая са свързани с HBV инфекцията и нейните усложнения (цироза и хепатоцелуларен карцином). За 2015 г. Световната здравна организация (СЗО) съобщава за 887 000

18. Popov G, **Baymakova M**, Andonova R. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with Influenza type B in the 2017-2018 season. General Medicine. 2018; 20(4): 3–8.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2018): **No** **CiteScore** (2018): **0.0**
Citations (Scopus): **1** **Citations** (Web of Science): **1**

Авторски статии

КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ С ГРИП ТИП В ПРЕЗ СЕЗОН 2017-2018

Г. Попов, М. Баймакова, Р. Андонова
Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

Резюме. *Целта на настоящото проучване е да се представят епидемиологичните характеристики и клиничното протичане на грип тип В при хоспитализирани пациенти в Катедрата по инфекциозни болести към ВМА – София, през зимен сезон 2017-2018. За периода от 1 декември 2017 г. до 31 март 2018 г. са изследвани и лекувани 381 болни с диагноза грип. Общият брой на вирусологично потвърдените случаи е 226/381 (59.3%). От всички вирусологично доказани случаи Influenza A virus се установи при 34/226 пациенти (15%), а Influenza B virus при 192/226 пациенти (85%). Проведеното проучване показа, че инфекцията с Influenza B virus има сериозно здравно значение и е необходимо да бъде сред водещите приоритети на общественото здравеопазване в България.*

Ключови думи: *Influenza B virus, клинично протичане, сезон 2017-2018*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH INFLUENZA TYPE B IN THE 2017-2018 SEASON

G. Popov, M. Baymakova, R. Andonova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Abstract. *The aim of this study is to present the epidemiological characteristics and clinical manifestation of Influenza type B in hospitalized patients at the Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia (Bulgaria) in the winter season 2017-2018. For the period from 1 December 2017 to 31 March 2018, 381 patients with a diagnosis of flu were studied and treated. The total number of virologically confirmed cases was 226/381 (59.3%). Of all virologically proven cases, Influenza A virus was found in 34/226 patients (15%) and Influenza B virus in 192/226 patients (85%). The study shows that Influenza B virus infection has an important health meaning and consequently has to be one of major priorities of public health in Bulgaria.*

Key words: *Influenza B virus, clinical manifestation, season 2017-2018*

Въведение

Най-често срещаните вирусни заболявания през есенно-зимния сезон в Северното полукълбо (вкл. Европа, в частност България) се причиняват от вирусите на грип А, В и С, респираторно-синцитиални вируси, човешки метапневмовируси, парагрипни вируси, аденовируси и варицела-зостер вируси [1, 2]. Сравнително по-рядко се изолират риновируси, коронавируси, ентеровируси и човешкият бокавирус [3, 5]. Докато вирусът на грип А се наблюдава при хора, птици и свине, то вирусът на грип В се среща само при хора. По време на сезонното разпространение на грипа обикновено се изолира грип тип А в 75% от случаите и грип тип В в 25%. Данните от сезон 2017-2018 показват, че в САЩ 84.1% от случаите са били с грип тип А и 15.9% от заболелите – с грип тип В. Смята се, че грип тип В предизвиква по-тежки инфекции сред децата и относително леки – сред възрастните. Някои от субтиповете на грип А (напр. A3N2) предизвикват тежки заболявания с повишена смъртност сред двете групи [9].

19. **Baymakova M**, Pekova L, Parousheva P, Andonova R, Plochev K. Severe clinical forms of Mediterranean Spotted Fever: a case series from an endemic area in Bulgaria. Vojnosanit Pregl. 2018; 75(7): 704–709.
Indexing & Archiving: **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2018): **0.272** **CiteScore** (2018): **0.6**
Citations (Scopus): **1**

SHORT COMMUNICATIONS

UDC: 616.92/.93-022.39-036.21
https://doi.org/10.2298/VSP160907380B

Severe clinical forms of Mediterranean spotted fever: a case series from an endemic area in Bulgaria

Teške kliničke forme mediteranske pegave groznice: serija slučajeva iz endemskog područja Bugarske

Magdalena Baymakova*, Liliya Pekova†, Pavlina Parousheva†, Radina Andonova*, Kamen Plochev*

Military Medical Academy, *Department of Infectious Diseases, Sofia, Bulgaria; University Hospital, †Department of Infectious Diseases, Stara Zagora, Bulgaria

Abstract

Background/Aim. Mediterranean spotted fever (MSF) belongs to Rickettsioses, the Spotted fever group (SFG). The causal agent is *Rickettsia conorii conorii* and the transmission to humans occurs through dog tick *Rhipicephalus sanguineus* bites. The aim of this study was to describe clinical and laboratory characteristics in patients with severe form of Mediterranean spotted fever admitted to Bulgarian university hospital in endemic region. **Methods.** A retrospective study was conducted at Stara Zagora University Hospital (Southeastern Bulgaria) between April 2015 and August 2016. During the analyzed period, 58 cases had clinical and laboratory data for MSF. Serological tests were applied for the etiological diagnosis. MSF-specific immunoglobulin (IgM) and IgG antibodies were detected in serum by indirect immunoenzyme assay (ELISA IgG/IgM, Vircell, Spain) – *R. conorii* ELISA IgG sensitivity 85%, specificity 100% and *R. conorii* ELISA IgM sensitivity 94%, specificity 95%. Statistical analysis was made by MS Excel 2007 and SPSS Statistics, version 19.0. **Results.** Eighteen patients presented as severe forms. The predominant gender of them were males (78%) and 22% were females. The median age of the analyzed group was 55 years (range: 14–78 years). Ten patients developed hepatic disorder while 4 had neurological signs. Laboratory data showed thrombocytopenia in 15 patients, mean value of platelet (PLT) count for the whole group was 108.6 ± 53.8 × 10^9/L. Liver enzymes were elevated with mean value of aspartate aminotransferase (AST) 161.4 ± 90.1 IU/L and alanine aminotransferase (ALT) 163.9 ± 81.5 IU/L. Acute phase reactant as C-reactive protein (CRP) had mean value of 140.3 mg/L (range: 9–230 mg/L). Kidney function was impaired in some cases; the mean value of creatinine for the studied group was 134.7 μmol/L (range: 78–313 μmol/L) and mean value of urea was 9.6 mmol/L (range: 4.2–27.4 mmol/L). **Conclusion.** Bulgaria is an endemic area for tick-borne diseases. Cases of MSF are reported annually. Severe forms of MSF are not rare. Typical clinical and laboratory markers for severity should be actively searched for. Early diagnosis and proper treatment is the key to avoid complications and enable patient recovery.

Key words:
rickettsia; boutonneuse fever; ticks; bulgaria; serology; blood chemical analyses; diagnosis.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Mediteranska pegava groznica (MPG) pripada rikeciozama (grupi pegave groznice) – izaziva je *Rickettsia (R.) conorii conorii*, a prenosi se na ljude ujedom krpelja pasa *Rhipicephalus sanguineus*. Cilj ove studije bio je da se opišu kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika sa teškom formom MPG koji su bili hospitalizovani u univerzitetskoj bolnici u endemskom području Bugarske. **Metode.** Retrospektivna studija sprovedena je u Univerzitetskoj bolnici Stara Zagora (južnoistočna Bugarska) u periodu od aprila 2015. godine do avgusta 2016. godine. Tokom analiziranog perioda 58 bolesnika imalo je kliničke i laboratorijske znake MPG. Za potvrdu etiološke dijagnoze primenjeni su serološki testovi. Za MPG specifična imunoglobulinska (IG) antitela za IgM i IgG pronađena su u serumu imunoenzimskim indirektnim esejom (ELISA IgG/IgM, Vircell, Španija). *R. conorii* ELISA IgG senzitivnost bila je 85%, specifičnost 100%, a *R. conorii* ELISA IgM senzitivnost bila je 94%, specifičnost 95%. Statistička analiza urađena je u programu MS Excel 2007 i SPSS verzija 19.0. **Rezultati.** Osamnaest bolesnika imalo je težak oblik MPG. Muškarci (78%) su bili brojniji u odnosu na

Correspondence to: Magdalena Baymakova, Military Medical Academy, Department of Infectious Diseases, PO Box 1606 Sofia, Bulgaria E-mail: dr.baymakova@gmail.com

20. Pishmisheva M, **Baymakova M**, Golkocheva-Markova E, Kundurzhiev T, Pepovich R, Popov GT, Tsachev I. First serological study of *Hepatitis E virus* infection in pigs in Bulgaria. C R Acad Bulg Sci. 2018; 71(7): 1001–1008.
Indexing & Archiving: **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2018): **0.321** **CiteScore** (2018): **0.5**
Citations (Scopus): **9** **Citations** (Web of Science): **19** **Citations** (ЦМБ): **5**

Доклади на Българската академия на науките
Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences
Tome 71, No 7, 2018

MEDICINE
Veterinary medicine

FIRST SEROLOGICAL STUDY OF *HEPATITIS E VIRUS* INFECTION IN PIGS IN BULGARIA

Maria Pishmisheva, Magdalena Baymakova*, Elitsa Golkocheva-Markova, Todor Kundurzhiev***, Roman Pepovich****, Georgi T. Popov*, Ilia Tsachev*****

(*Submitted by Corresponding Member I. Mitov on March 15, 2017*)

Abstract

Hepatitis E virus (HEV) infects humans and some animal species. HEV infection is a zoonosis and the main reservoirs are pigs. In Bulgaria only human cases of autochthonous HEV infection have been reported. The reservoir of the virus has not been estimated. The purpose of the study was to investigate and assess the swine HEV infection among pigs from five industrial farms in Bulgaria. Eighty-five serum samples from healthy pigs (1–6 months) were tested. A 3rd generation enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to HEV was performed. A 50% of piglets were positive for HEV antibodies. In the group of fattening pigs 29.2% were seropositive. The total seroprevalence of swine HEV infection was 40%. A great variety of seropositivity was estimated between five examined farms. In conclusion, the present study shows an average percentage of swine HEV prevalence in Bulgaria. The data demonstrates the existence of HEV infection between industrial pigs in the country.

Key words: *hepatitis E virus* infection, swine, seropositivity

Introduction. *Hepatitis E virus* (HEV) is one of the five best known hepatitis viruses [1]. Probable HEV is the most common cause of acute hepatitis in the world [2]. HEV belongs to the *Hepeviridae* family, it is a non-enveloped RNA virus with icosahedral structure [3]. HEV has four mammalian genotypes and one avian HEV [3]. HEVgt1 and HEVgt2 infect humans and are responsible for water-borne epidemics and fecal-oral transmission in endemic regions

DOI:10.7546/CRABS.2018.07.18

21. Tsachev I, Pantchev N, Marutsov P, Petrov V, Gundasheva D, **Baymakova M**. Serological evidence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia* spp. infections in horses from Southeastern Bulgaria. Vector Borne Zoonotic Dis. 2018; 18(11): 588–594.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2018): **1.939** **CiteScore** (2018): **3.8**
Citations (Scopus): **18** **Citations** (Web of Science): **21** **Citations** (ЦМБ): **1**

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 18, Number 11, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/vbz.2018.2293

Serological Evidence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia* Spp. Infections in Horses from Southeastern Bulgaria

Ilia Tsachev,[1] Nikola Pantchev,[2] Plamen Marutsov,[1] Vladimir Petrov,[1] Dimitrina Gundasheva,[3] and Magdalena Baymakova[4]

Downloaded by Mary Ann Liebert, Inc., publishers from www.liebertpub.com at 11/09/18. For personal use only.

Abstract

Lyme Borreliosis and granulocytic anaplasmosis are less extensively studied in horses than in dogs and humans. Equine ehrlichiosis is not known in Europe and is in the initial stage of investigation in South, Central, and North America. The aim of this study was to determine the seroprevalence of these infections in Bulgaria. A total of 155 horses were investigated from five regions in Southeastern Bulgaria. Horses were tested for *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Ehrlichia* spp. antibodies by a commercial rapid ELISA test. *B. burgdorferi* and *A. phagocytophilum* antibodies were found in all five regions (Burgas, Sliven, Stara Zagora, Haskovo, and Kardzhali) at frequencies of 36/155 (23.2%; 95% CI: 16.8–30.7%; ranging by region from 6.4% to 50%) and 31/155 (20%; 95% CI: 14–27.2%; ranging by region from 10% to 30.8%), respectively. Antibodies against *Ehrlichia* spp. were found in horses from three regions (Burgas, Stara Zagora, and Haskovo) at a rate of 6/155 (3.9%; 95% CI: 1.4–8.2%; ranging by region from 5.7% to 6.4%). The combination of *B. burgdorferi*/*A. phagocytophilum* (11/155; 7.1%; 95% CI: 3.6–12.3%) was the most common coexposure observed, followed by *B. burgdorferi*/*Ehrlichia* spp. (2/155; 1.3%; 95% CI: 0.2–4.6%) and *A. phagocytophilum*/*Ehrlichia* spp. (1/155; 0.6%; 95% CI: 0–3.5%). The study shows that horses in Bulgaria are exposed or coexposed to three tick-transmitted zoonotic bacterial species. Furthermore, it reports *Ehrlichia* spp. seroreactivity in equines in Europe.

Keywords: *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia* spp., horses

Introduction

Tick-borne zoonoses such as Lyme borreliosis, granulocytic anaplasmosis, and monocytic ehrlichiosis are extensively investigated in dogs and humans. Unfortunately, limited information is available about their frequency in horses. Most existing equine studies report on the prevalence of Lyme borreliosis and granulocytic anaplasmosis, while research on *Ehrlichia* spp. infections in horses is scarce (Carmichael et al. 2014, O'Nion et al. 2015, Vieira et al. 2016).

Equine exposure to *Borrelia burgdorferi* is widely documented in several European countries—The Slovak Republic (47.8%), The Netherlands (45%), Poland (25.6%), France (31/48%), and Denmark (29.0%) (Stefancikova et al. 2000, 2008, Hansen et al. 2010, Maurizi et al. 2010, Butler et al. 2016b). Moderate frequencies are established in Germany (16.1%), Sweden (16.8%), Italy (24.3%, 7.0%, 15.3%), and Romania (11.92%) (Kasbohrer and Schonberg 1990, Egenvall et al. 2001, Kiss et al. 2011, Ebani et al. 2012, Veronesi et al. 2012, Laus et al. 2013). In comparison, the seroprevalence in Turkey is lower (6%), whereas frequencies reported in the United States have varied widely among three studies (0.2%, 58.7%, 84.0%) (Cohen et al. 1992, Fritz and Kjemtrup 2003, Magnarelli and Fikrig 2005, Bhide et al. 2008, Durrani et al. 2011). Differences in serological data could be due to different frequency of vector tick exposures

[1]Department of Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria.
[2]Department of Infectious Diseases, IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Germany.
[3]Department of General and Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria.
[4]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.

22. **Baymakova M**, Demirev A, Kostadinova I, Andonova R, Popov GT, Plochev K. Giant-cell arteritis without cranial manifestations presenting as fever of unknown origin: a diagnostic value of 18F-FDG PET/CT. Clin Ter. 2018; 169(6): e274–e276.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**
Impact Factor (2018): **No** **CiteScore** (2018): **1.6**
Citations (Scopus): **8**

Research article *Clin Ter 2018; 169 (6):e274-276. doi: 10.7417/CT.2018.2092*

Giant-cell arteritis without cranial manifestations presenting as fever of unknown origin: a diagnostic value of 18F-FDG PET/CT

M. Baymakova[1], A. Demirev[2], I. Kostadinova[2], R. Andonova[1], G.T. Popov[1], K. Plochev[1]

[1] Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria; [2] Department of Nuclear Medicine, University Hospital „Acibadem City Clinic Cancer Center", Sofia, Bulgaria

Abstract

We present a case of 68-year-old female with four months history of fever, fatigue, and weight loss. She was classified as case of fever of unknown origin. The physical examination was normal, the laboratory tests showed anemia, elevation of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen. The diagnosis was unclear and 18F-FDG PET/CT was performed. Images showed high glucose uptake in the wall of the ascending and descending aorta, in the walls of the subclavian arteries, abdominal aorta and proximal part of both iliac arteries. The diagnosis of GCA appeared most likely and steroid treatment was initiated. After the therapy, clinical signs disappeared, laboratory parameters normalized and follow-up 18F-FDG PET/CT demonstrated lack of glucose uptake in the vessels' walls. We observed remission. 18F-FDG PET/CT offers a possibility for early detection of inflammation in the vessels and could be used for assessment of therapy response. Performing this nuclear imaging method in a clinical setting, where there is suspicion of large-vessel vasculitis is of great benefit for the final outcome. ***Clin Ter 2018; 169(6):e274-276. doi: 10.7417/CT.2018.2092***

Key words: *fever, giant-cell arteritis, cranial manifestations, 18F-FDG uptake*

Introduction

Giant-cell arteritis (GCA) is the most frequent type of systemic vasculitis in people aged over 50 in all countries (1). There is a group of patients with GCA did not display any cranial symptoms (2). Diagnosis was therefore delayed in these patients. The nonspecificity of the 18F-FDG and the synergy of integrating functional and anatomical images with hybrid PET/CT may offer substantial benefit in the diagnostic work-up of patients with clinical suspicion for GCA without cranial manifestations (3,4). An important feature of 18F-FDG PET/CT imaging is the ability to reveal increased metabolism and functional alterations that precede the morphological changes.

In this report, we describe a case of GCA without cranial manifestations, presenting itself as fever of unknown origin diagnosed by 18F-FDG PET/CT.

Case report

A 68-year-old Caucasian woman was admitted to the General Hospital because of four months history of fever of unknown origin (FUO). She suffered from fever (over 38.3^{0}C and peaked up to 39.3^{0}C in some occasions), excessive sweating, fatigue, an 8-kg weight loss and cough. The patient had concomitant diseases – hypertension and hypercholesterolemia. On admission the physical examination did not find any abnormalities.

Laboratory tests indicated elevation of the erythrocyte sedimentation rate 90mm/h (reference range: ≤20mm/h), C-reactive protein 77mg/L (≤5.0mg/L) and fibrinogen 8.89g/L (≤4.5g/L), but low hemoglobin 110g/L (120–165g/L).

Infection and neoplastic process were excluded, as the probable causes of FUO, by the use of various diagnostic tools. As a further step in the diagnostic protocol, 18F-FDG PET/CT was performed. Written informed consent was obtained from the patient. The imaging demonstrated high glucose uptake in the wall of the ascending and descending aorta (SUVmax=4.0), in the wall of both subclavian arteries (SUVmax=4.0), abdominal aorta (SUVmax=3.0) and in the wall of the proximal part of both iliac arteries (SUVmax=3.0) (Fig. 1). Physiological uptake of glucose was visualized at the anorectal junction. A temporal biopsy was offered to the patient, but she definitely refused.

A diagnosis of GCA without cranial manifestations was accepted as the most suitable for the present case. Steroid treatment was administrated *Prednisolone* 40 mg/day (0.5 mg/kg/day) for a month, followed by gradual reduction of the dose. She was assessed nine months after the diagnosis of GCA. She was afebrile, and had no signs for GCA, laboratory tests were normal. 18F-FDG PET/CT was conducted as a follow-up imaging modality. The nuclear investigation visualized a good response of the steroid treatment and the SUVmax dropped to 2.9 in the ascending and descending aorta and dropped to 1.7 in the abdominal aorta and iliac arteries (Fig. 2).

Correspondence: Magdalena Baymakova, MD, PhD, Military Medical Academy, 1606 Sofia, Bulgaria.
E-mail: dr.baymakova@gmail.com

Copyright © Società Editrice Universo (SEU)
ISSN 1972-6007

23. **Baymakova M**, Tsachev I, Popov G, Andonova R, Pepovich R, Zaekov N, Marutsov P, Pishmisheva M, Pekova L, Plochev K. Lyme borreliosis. General Medicine. 2019; 21(1): 72–79.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2019): **No** **CiteScore** (2019): **0.0**
Citations (Scopus): **1** **Citations** (ЦМБ): **2**

ЛАЙМСКА БОРЕЛИОЗА

М. Баймакова[1], И. Цачев[2], Г. Попов[1], Р. Андонова[1], Р. Пепович[3], Н. Заеков[4], П. Маруцов[2], М. Пишмишева[5], Л. Пекова[6], К. Плочев[1]

[1]Военномедицинска академия – София
[2]Тракийски университет – Стара Загора
[3]Лесотехнически университет – София
[4]Национална спортна академия – София
[5]МБАЛ – Пазарджик
[6]УМБАЛ – Стара Загора

LYME BORRELIOSIS

M. Baymakova[1], I. Tsachev[2], G. Popov[1], R. Andonova[1], R. Pepovich[3], N. Zaekov[4], P. Marutsov[2], M. Pishmisheva[5], L. Pekova[6], K. Plochev[1]

[1]Military Medical Academy – Sofia
[2]Trakia University – Stara Zagora
[3]University of Forestry – Sofia
[4]National Sports Academy – Sofia
[5]Hospital of Pazardjik
[6]University Hospital – Stara Zagora

Резюме. *Лаймската борелиоза е векторно предавано заболяване, което се среща в Северното полукълбо. Докладвани са случаи от Северна Америка, Европа и части от Азия. Вектори на предаване на инфекцията са кърлежи от комплекса Ixodes ricinus. Етиологичният агент на болестта е Borrelia burgdorferi sensu lato (обхващащ 20 разновидности на бактерията). Отговорни за развитието на човешката лаймска борелиоза са три вида от Borrelia burgdorferi s.l., а именно B. burgdorferi, B. afzelii и B. garinii. Различията в плазмидите между Borrelia burgdorferi s.l. допринасят за клиничната вариабилност на болестта в различните географски региони. А разнообразието по отношение на векторите и резервоарите прави интересът към тази инфекция нестихващ. Целта на статията е да се направи системен анализ на това заболяване.*

Ключови думи*: лаймска борелиоза, Borrelia burgdorferi, обзор*

Abstract. *Lyme borreliosis is a vector-borne disease that occurs in northern hemisphere, with reported cases from North America, Europe and parts of Asia. Ticks from Ixodes ricinus complex are vectors for transmission of the pathogen. The etiological agent of the illness is Borrelia burgdorferi sensu lato (compromises 20 different genospecies). Three genospecies are responsible for human Lyme borreliosis: B. burgdorferi, B. afzelii and B. garinii. Differences in plasmids among Borrelia burgdorferi s.l. are contributed to clinical variability in different geographic regions. The diversity of vectors and reservoirs makes the scientific interest to Lyme borreliosis unabated. The aim of the article is to present a systemic review of the illness.*

Key words: *Lyme borreliosis, Borrelia burgdorferi, review*

24. **Baymakova M**, Popov G, Tsachev I, Andonova R. West Nile fever: epidemiological situation in Europe, USA and Bulgaria. General Medicine. 2019; 21(2): 52–58.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2019): **No** **CiteScore** (2019): **0.0**
Citations (Scopus): **2** **Citations** (Web of Science): **2**

Обзори

ЗАПАДНОНИЛСКА ТРЕСКА – ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ОБСТАНОВКА В ЕВРОПА, САЩ И БЪЛГАРИЯ

М. Баймакова[1], Г. Попов[1], И. Цачев[2] и Р. Андонова[1]
[1]Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София
[2]Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

WEST NILE FEVER: THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATIONS IN EUROPE, USA AND BULGARIA

M. Baymakova[1], G. Popov[1], I. Tsachev[2] and R. Andonova[1]
[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University – Stara Zagora

Резюме. *През последните 20 години западнонилската треска (ЗНТ) придоби широко разпространение и привлече към себе си повишен медиен интерес. Тези фактори са в основата на разработването на обзора. Описана е епидемиологичната обстановка на ЗНТ в Европа, САЩ и България. Представени са актуални епидемиологични данни за разпространението на тази инфекция.*

Ключови думи: *West Nile virus, епидемиология, Европа, САЩ, България*

Abstract. *Over the last 20 years, West Nile fever (WNF) has become widely spread and has attracted increased media interest. These reasons are base for composing the article. The review presents the epidemiological situation of WNF in Europe, USA and Bulgaria. Current epidemiological data of WNV prevalence are reported.*

Key words: *West Nile virus, epidemiology, Europe, USA, Bulgaria*

Въведение

Западнонилската треска (ЗНТ) е открита през 1937 г. в Уганда [41]. През 1957 г. са съобщени първите случаи на невроинвазивно заболяване, причинено от West Nile virus (WNV) сред възрастни лица в Израел [43]. От средата на 90-те години на XX век честотата, тежестта и географският диапазон на разпространението на инфекцията с WNV значително се увеличиха, а огнищата на менингит и енцефалит, причинени от WNV (засягащи предимно възрастни), засегнаха Букурещ, Румъния (1996 г.), Волгоград, Руска федерация (1999 г.) и Израел (2000 г.) [36, 45, 46]. През 1999 г. WNV прекоси Атлантическия океан и достигна до САЩ, където предизвика епидемиологичен бум на енцефалит сред пациенти в Ню Йорк [25, 29], след което в рамките на 3 години вирусът достигна и до съседните Канада и Мексико. 82 години, след като е открит, WNV се е разпространил в огромна част от земното кълбо и понастоящем се смята за най-съществения причинител на вирусния енцефалит в световен мащаб.

WNV принадлежи към род *Flavivirus* (семейство Flaviviridae) и е член на серокомплекса на Japanese encephalitis (който включва също

25. **Baymakova M**, Popov G, Andonova R, Plochev K. Rotavirus gastroenteritis: epidemiology, clinical manifestations, therapy and prevention. General Medicine. 2019; 21(6): 58–63.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2019): **No** **CiteScore** (2019): **0.0**
Citations (ЦМБ): **2**

РОТАВИРУСНИ ГАСТРОЕНТЕРИТИ: ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

М. Баймакова, Г. Попов, Р. Андонова, К. Плочев
Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

ROTAVIRUS GASTROENTERITIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS, THERAPY AND PREVENTION

M. Baymakova, G. Popov, R. Andonova, K. Plochev
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Ротавирусните инфекции засягат предимно децата до 5-годишна възраст. В статията е представен кратък преглед на научната литература. Разгледани са епидемиологията, клиничната картина, терапията и ваксинопрофилактиката на ротавирусните гастроентерити. Тези инфекции имат важно място както в инфектологията, така и в педиатрията. Повишаването на познанията за ротавирусните инфекции е важна стъпка в борбата с тях.*

Ключови думи: *ротавирусни гастроентерити, терапия, ваксини, превенция*

Abstract. *Rotavirus infections predominantly affect children up to 5 years of age. The article presents a brief review of the scientific literature. Epidemiology, clinical presentation, therapy and vaccine prophylaxis of rotavirus gastroenteritis have been presented. The increasing knowledge of rotavirus infections is an important step in their management.*

Key words: *rotavirus gastroenteritis, therapy, vaccines, prevention*

Обща характеристика

Задълбочените научни изследвания върху ротавирусните инфекции при човека започват през 1973 г., чрез електронна микроскопия на дуоденални проби от деца с остър гастроентерит [14, 15]. При 6/9 (66.6%) от пробите от деца са установени сходни вирусни частици с диаметър почти 70 nm [16, 19]. Морфологично тези вируси не се различавали от установените преди това такива сред мишки и крави с диария и са определени като ротавируси, тъй като електронномикроскопски наподобяват спици на колело.

Ротавирусите са необвити вирусни частици с икосаедрална структура, двойноверижна РНК с диаметър почти 70 nm (фиг. 1) [20, 22]. Геномните сегменти кодират шест структурни протеина (VP1–VP4, VP6 и VP7) и шест неструктурни протеина (NSP1–NSP6) [30, 31]. На фиг. 2 е представен схематичен преглед на процеса на реасортиране на Rotavirus G9P[6] и Rotavirus G1P[8] (фиг. 2). Прицел за антитяловия отговор е VP6, въпреки че не е разположен на повърхността. Белтъкът VP4 е отговорен за клетъчното прикрепяне, пенетрация и определяне на вирулентността. VP7 формира икосаедралната решетка на най-външния слой. Ротавирусните частици са устойчиви на инактивация от флуоровъглероди, етер и концентрирани хлорни препарати, които се прилагат основно за обработка на отпадни и питейни води. Инактивират от калциеви хелато-

26. **Baymakova M**, Popov GT, Andonova R, Kovaleva V, Dikov I, Plochev K. Fever of unknown origin and Q-fever: a case series in a Bulgarian hospital. Caspian J Intern Med. 2019; 10(1): 102–106.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **PubMed Central (PMC)**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2019): **No** **CiteScore** (2019): **2.0**
Citations (Scopus): **7** **Citations** (Web of Science): **9**

Case Series

Magdalena Baymakova (MD, PhD) [*1]
Georgi T. Popov (MD, PhD) [1]
Radina Andonova (MD, PhD Student) [1]
Valentina Kovaleva (MD, PhD) [1]
Ivan Dikov (MD, PhD, DSc) [1]
Kamen Plochev (MD, PhD, DSc) [1]

1. Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

*** Correspondence:**
Magdalena Baymakova,
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

E-mail: dr.baymakova@gmail.com
Tel: 00359898767594
Fax: 00359898767594

Received: 30 Sep 2017
Revised: 31 May 2018
Accepted: 3 July 2018

Caspian J Intern Med 2019; 10(1):102-106
DOI: 10.22088/cjim.10.1.102

Fever of unknown origin and Q-fever: a case series in a Bulgarian hospital

Abstract

Background: Fever of unknown origin (FUO) is a perplexing medical problem. The causes for FUO are more than 200 diseases. The aim of the study was to present human clinical cases of *Coxiella burnetii* infection debuting as FUO.

Methods: The following methods were conducted in the study: literature search, laboratory, imaging, and statistical methods. Criteria of Durack and Street were applied for FUO definition. For the etiological diagnosis indirect immunoenzyme assay (ELISA) for antibodies detection against *Coxiella burnetii* was used (cut-off = 0.481–0.519).

Results: From 2008 until 2015, nine patients with FUO caused by *C. burnetii* were hospitalized at the Military Medical Academy of Sofia. Male gender was predominant (male/female – 77.8% /22.2%), mean age was 48.78±14.52 years (range: 26–67), hospital stay was 9.78±2.95 days (range: 5–15), fever duration was 54.33±56.23 days (range: 21–180). Laboratory investigations estimated the elevation of erythrocyte sedimentation rate 49.11±31.74mm/h (95%CI = 13.09–111.31), C-reactive protein 37.68±37.62mg/L (95% CI = 36.07–111.42) and fibrinogen 5.69±1.59g/L (95% CI=2.57–8.81). The mean values of liver enzymes were in reference range. Among imaging tests, abdominal ultrasound and X-ray demonstrated 33.3% contribution to the final diagnosis. Transthoracic echocardiography found 22.2% contribution. Serological methods presented 100% contribution.

Conclusion: *C. burnetii* infection was accepted as a final diagnosis among 9 patients with FUO based on the integrated information from the applied methods. Active search and establishment of this pathogen among FUO should lead to avoiding potential complications and consequences in case of untreated patients infected with *C. burnetii.*

Keywords: Fever of unknown origin (FUO), *Coxiella burnetii*, Q-fever, Bulgaria.

Citation:
Baymakova M, Popov GT, Andonova R, Kovaleva V, Dikov I, Plochev K. Fever of unknown origin and Q-fever: a case series in a Bulgarian hospital. Caspian J Intern Med 2019; 10(1): 102-106.

For the first time, fever of unknown origin (FUO) was defined in 1961 by Robert G. Petersdorf and Paul B. Beeson (1). They gave the following definition of FUO: (a) fever higher than 38.3^{0}C (101^{0}F) in several measurements; (b) duration of fever for at least 3 weeks; (c) diagnosis remains unclear after a week of active diagnosis in a hospital (1). In 1991 two other American researchers David T. Durack and Alan C. Street changed the third criterion for FUO in the following form: „the diagnosis remains unspecified after 3 outpatient visits or 3 days in hospital” (2). Dutch scientist Chantal P. Bleeker-Rovers has presented a new definition of FUO in 2007 (3). Professor Bleeker-Rovers retained the first two criteria and removed the third criterion (3, 4). The researcher added a new third criterion – exclusion of immunocompromised individuals and a fourth criterion for a mandatory diagnostic investigation (3, 4).

27. **Baymakova M**, Popov GT, Pepovich R, Tsachev I. Hepatitis E virus infection in Bulgaria: a brief analysis of the situation in the country. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 7(3): 458–460.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **PubMed Central (PMC)**, **Scopus**
Impact Factor (2019): **No** **CiteScore** (2019): **0.7**
Citations (Scopus): **3** **Citations** (ЦМБ): **2**

ID Design Press, Skopje, Republic of Macedonia
Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019 Feb 15; 7(3):458-460.
https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.073
eISSN: 1857-9655
Review Article

Hepatitis E Virus Infection in Bulgaria: A Brief Analysis of the Situation in the Country

Magdalena Baymakova[1*], Georgi T. Popov[1], Roman Pepovich[2], Ilia Tsachev[3]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria; [2]Department of Infectious Pathology, Hygiene, Technology and Control of Foods from Animal Origin, Faculty of Veterinary Medicine, University of Forestry, Sofia, Bulgaria; [3]Department of Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

Citation: Baymakova M, Popov GT, Pepovich R, Tsachev I. Hepatitis E Virus Infection in Bulgaria: A Brief Analysis of the Situation in the Country. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Feb 15; 7(3):458-460. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.073

Keywords: HEV infection; Bulgaria; Public health

***Correspondence:** Magdalena Baymakova. Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria. E-mail: dr.baymakova@gmail.com

Received: 16-Oct-2018; **Revised:** 09-Jan-2019; **Accepted:** 10-Jan-2019; **Online first:** 25-Jan-2019

Copyright: © 2019 Magdalena Baymakova, Georgi T. Popov, Roman Pepovich, Ilia Tsachev.. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

Funding: This study was supported by the National scientific programme "For Women in Science" 2018

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist

Abstract

BACKGROUND: Over the past two decades, more thorough investigations for hepatitis E virus (HEV) infection have been done in the world. Reports from Southeast European countries have increased.

AIM: The current article presents a critical analysis of all studies for HEV in Bulgaria.

MATERIAL AND METHODS: A literature search was done using available medical databases. We analysed the literature in PubMed databases and Bulgarian medical databases for English and Bulgarian languages sources. Preference was given to the sources published within the past 24 years (January 1995 – September 2018).

RESULTS: Two thousand two hundred and fifty-seven blood serums were tested for the analysed period (1995 – 2018), and 13.1% of them were positive for acute HEV (Mean ± SD: 20.38 ± 25.77%; 95% CI: 1.29 – 39.47%). The following subtypes were established in the country – HEV Subtype 3e, HEV Subtype 3f, HEV Subtype 3c, HEV Subtype 3i, HEV Subtype 3hi and HEV Subtype 1.

CONCLUSION: We hope that the National Health Organizations will take adequate and timely measures to increase the knowledge and research for HEV among Bulgarian citizens.

Introduction

Hepatitis E virus (HEV) infection is an infectious disease which thorough investigation has realised over the past twenty years [1] [2]. First studies of HEV were from the late 1970s and the early 1980s [3], [4]. In Bulgaria, the first human cases were reported by Teoharov et al., in 1995 [5]. The infection has been investigated thoroughly in the country since 2008 [6], [7]. Some Bulgarian authors presented data for HEV infection among Bulgarian patients [8], [9]. However, there are still many unknown questions about this infection in our country.

The aim of this study is a critical analysis of all available articles for HEV infection in Bulgaria.

Materials and Methods

Study Design

A literature search was done using available medical databases. We analysed the literature in PubMed databases and Bulgarian medical databases for English and Bulgarian languages sources using the following keywords ”Hepatitis E virus” AND “Bulgaria” AND “HEV” AND “Hepatitis E virus infection” AND “HEV infection”. No age restriction was observed. All studies were written in the English or Bulgarian language. The critical analysis included original articles, brief reports and case series. The critical analysis excluded articles with missing data for the number of investigated individuals, case reports

28. Tsachev I, **Baymakova M**, Pantchev N. Seroprevalence of *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp. and *Borrelia burgdorferi* infections in horses: first report from Northern Bulgaria – Short communication. Acta Vet Hung. 2019; 67(2): 197–203.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2019): **0.991** **CiteScore** (2019): **1.6**
Citations (Scopus): **16** **Citations** (Web of Science): **17**

Acta Veterinaria Hungarica 67 (2), pp. 197–203 (2019)
DOI: 10.1556/004.2019.021

SEROPREVALENCE OF *ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM*, *EHRLICHIA* SPP. AND *BORRELIA BURGDORFERI* INFECTIONS IN HORSES: FIRST REPORT FROM NORTHERN BULGARIA – SHORT COMMUNICATION

Ilia TSACHEV[1], Magdalena BAYMAKOVA[2*] and Nikola PANTCHEV[3]

[1]Department of Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria; [2]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 1606 Sofia, Bulgaria; [3]Department of Infectious Diseases, IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Germany

(Received 13 October 2018; accepted 15 February 2019)

Lyme borreliosis, granulocytic anaplasmosis and monocytic ehrlichiosis are well studied in humans and dogs. In horses, these diseases are not widely investigated and limited information is available about their occurrence. The purpose of this study was to present the first ELISA-based report on the seroprevalence of *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp. and *Borrelia burgdorferi* in horses from Northern Bulgaria. A total of 192 horses were investigated from three regions in Northern Bulgaria (Northwestern, North-Central and Northeastern Bulgaria). All equine sera were tested for *A. phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp. and *B. burgdorferi* antibodies by a commercial rapid ELISA test. Antibodies against *A. phagocytophilum* were found in all the three regions at a mean frequency of 12% (23/192), ranging from 9.38 to 15.63% by region. Antibodies against *Ehrlichia* spp. were found in horses from one region (Northeastern) at a rate of 0.5% (1/192). Anti-*B. burgdorferi* antibodies were detected in all the three regions with a mean frequency of 15.1% (29/192), ranging from 14.06 to 17.19% by region. A co-exposure to *A. phagocytophilum* and *B. burgdorferi* was observed in 6.3% of the cases (12/192). This is the first report on the natural exposure of horses to these bacteria (*A. phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp. and *B. burgdorferi*) in Northern Bulgaria.

Key words: Seroprevalence, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp., *Borrelia burgdorferi*, horses, Bulgaria

Granulocytic anaplasmosis (GA) is a tick-borne infection of neutrophils caused by *Anaplasma phagocytophilum*, formerly known as *Ehrlichia equi*, *E. phagocytophila* and the agent responsible for human granulocytic ehrlichiosis (HGE agent) (Dumler et al., 2001). Human GA was first identified in 1990 (Chen et al., 1994), although the agent had been defined as a pathogen of veteri-

*Corresponding author; E-mail: dr.baymakova@gmail.com

0236-6290/$ 20.00 © 2019 *Akadémiai Kiadó, Budapest*

29. Pepovich R, **Baymakova M**, Pishmisheva M, Marutsov P, Pekova L, Tsachev I. Current knowledge on *Hepatitis E virus* infection. Vojnosanit Pregl. 2019; 76(7): 733–739.
Indexing & Archiving: **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2019): **0.152** **CiteScore** (2019): **0.5**
Citations (Scopus): **1** **Citations** (Web of Science): **10**

Vojnosanit Pregl 2019; 76(7): 733–739. VOJNOSANITETSKI PREGLED Page 733

GENERAL REVIEW
(CC BY-SA)

UDC: 616.9:616.36-002
https://doi.org/10.2298/VSP170815159P

Current knowledge on Hepatitis E virus infection

Aktuelno znanje o hepatitis E virusnoj infekciji

Roman Pepovich*, Magdalena Baymakova†, Maria Pishmisheva‡, Plamen Marutsov§, Liliya Pekova§, Ilia Tsachev§

***University of Forestry, Sofia, Bulgaria; †Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria; ‡Hospital of Pazardjik, Pazardjik, Bulgaria; §Trakia University of Stara Zagora, Stara Zagora, Bulgaria**

Key words:
diagnosis; disease outbreaks; epidemiology; hepatitis e; hepatitis e virus; prevalence; therapeutics.

Ključne reči:
dijagnoza; infekcija, putevi širenja; epidemiologija; hepatitis e; hepatitis e, virus; prevalenca; lečenje.

Introduction

Hepatitis E is an emerging viral disease affecting both humans and different kinds of domestic and wild animals. In developing countries, human hepatitis E virus (HEV) has a trend for epidemic spread with benign outcome, except pregnant women [1]. The death rate due to HEV exceeds 25% in the third trimester [1]. In developed countries, the autochthonous cases of human HEV infection are associated with a consummation of poorly heat-treated meat and meat products (mostly domestic and wild swine) [1].

The current article presents systematic analysis of the epidemiology, etiology, clinical signs, diagnosis, therapy and prevention of HEV infection.

History

Hepatitis E is “recognized” in 1980 during the epidemic in the valley of Kashmir (India) [2]. The affected people were between 11–40 years old, native citizen of the valley with common source of water [2]. The infected area was characterized by a high level of viral distribution and mortality among pregnant women [2]. The epidemic spread, the incubation period, clinical signs and biochemical results of the examined patients were similar to manifestation of Hepatitis A virus infection [2]. A few months later Wong et al. [3], published results from retrospective serological study of stored samples from a large hepatitis epidemic in Delhi, India (1955–1956) and two smaller infected areas in Ahmedabad, India (1975–1976) and Pune, India (1978–1979). The results from that study established a few cases of acute hepatitis B and none acute hepatitis A [3]. Owing that fact was given the idea for existence of „non-A, non-B hepatitis agent” [3]. The next serious breakthrough was in USA (1997), when was found a swine virus, named „swine hepatitis virus” [4]. At the same time, the first case of human HEV was described. The isolated virus had similar genomic characteristics to the swine HEV [5, 6]. That disclosure determines the zoonotic character of the virus [1].

Etiology

HEV belongs to the family of *Hepeviridae,* genus *Hepevirus* [7]. According to the current classification, the family *Hepeviridae* is divided into two genera: *Orthohepevirus* and *Piscihepevirus*. *Orthohepevirus* includes four species [8]: *Orthohepevirus A*: isolated from human, swine, deer, mongoose, rabbit, camels; *Orthohepevirus B*: isolated from birds; *Orthohepevirus C*: isolated from rats, a big Indian rat, Asian kind of mole, ferret and mink; *Orthohepevirus D*: isolated from bats.

Until now, there are four main genotypes, with more than 24 subtypes and only one serotype [9–11]. Genotypes 1 and 2 (HEVgt1 and HEVgt2) are linked with large human epidemics in countries with poor hygiene [12]. Genotypes 3 and 4 (HEVgt3 and HEVgt4) infect humans and other mammals, which cause sporadic cases of Hepatitis E in industrialized countries [12].

Correspondence to: Magdalena Baymakova, Military Medical Academy, Department of Infectious Diseases, 1606 Sofia, Bulgaria.
Phone: +359 898 767594; E-mail: dr.baymakova@gmail.com

30. Tsachev I, **Baymakova M**, Ciccozzi M, Pepovich R, Kundurzhiev T, Marutsov P, Dimitrov KK, Gospodinova K, Pishmisheva M, Pekova L. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in pigs from Southern Bulgaria. Vector Borne Zoonotic Dis. 2019; 19(10): 767–772.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2019): **2.249** **CiteScore** (2019): **3.7**
Citations (Scopus): **13** **Citations** (Web of Science): **20** **Citations** (ЦМБ): **4**

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 19, Number 10, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/vbz.2018.2430

Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infection in Pigs from Southern Bulgaria

Ilia Tsachev,[1] Magdalena Baymakova,[2] Massimo Ciccozzi,[3] Roman Pepovich,[4] Todor Kundurzhiev,[5] Plamen Marutsov,[1] Kiril K. Dimitrov,[6] Krasimira Gospodinova,[1] Maria Pishmisheva,[7] and Liliya Pekova[8]

Downloaded by Mary Ann Liebert, Inc., publishers from www.liebertpub.com at 10/07/19. For personal use only.

Abstract

Hepatitis E virus (HEV) has been isolated from humans and several animals' species. During the last years, the knowledge of HEV infection dramatically changed and enriched. The aim of this study was to estimate the seroprevalence of HEV in industrial pigs in different districts of Southern Bulgaria. Three hundred sixty swine serum samples were tested for anti-HEV IgG antibodies. The samples were collected from four industrial farms from three districts of Southern Bulgaria. HEV-specific antibodies in porcine serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (PrioCHECK HEV Ab porcine). The overall HEV seroprevalence was 60.3%. The seropositivity varied widely depending on age groups and investigated farms. The overall prevalence in weaners was 25%, in fattening pigs 75.8%, and in group of sows was found the highest HEV positivity of 80%. The occurrence of HEV positivity in sows and fattening pigs presented odds ratio (OR) = 17.200 (95% confidence interval [CI]: 8.8–33.7) and OR = 11.342 (95% CI: 6.1–21.0), respectively, compared to weaners. The study indicated that HEV is widespread in industrial farms in Bulgaria and presented high seroprevalence in pigs. The results found that HEV seropositivity showed age dependency. The National Health Authorities should raise awareness of HEV and its zoonotic potential.

Keywords: hepatitis E virus, pigs, industrial farms

Introduction

Hepatitis E virus (HEV) has been isolated from humans and several animals' species. According to the World Health Organization (WHO) database, 20 million human HEV infections are estimated worldwide annually, leading to 3.3 million human cases with clinical presentation, resulting in ~44,000 deaths in 2015 (WHO 2018). HEV is classified into family Hepeviridae, divided in two genera: *Orthohepevirus* and *Piscihepevirus* (ICTV 2017). *Orthohepevirus* included four species: *Orthohepevirus A* (Genotypes: HEV-1–HEV-8), *Orthohepevirus B* (Avian HEV Genotype 2), *Orthohepevirus C* (Germany Rat HEV, Vietnam Rat HEV and Ferret HEV), and *Orthohepevirus D* (Germany Bat HEV) (ICTV 2017, Capai et al. 2018, Pepovich et al. 2019). Genus *Piscihepevirus* has only one species—*Piscihepevirus A*, and one genotype—Cutthroat Trout HEV (ICTV 2017, Capai et al. 2018). HEV-3, HEV-4, and HEV-7 are zoonotic and infect both humans and animals. HEV-3 has been found in humans, swine, wild boar (ICTV 2017), wild deer (Wild deer HEV Subtype 3b, GenBank accession no. AB189071) (Tei et al. 2003), rabbit (Rabbit HEV Subtype 3ra, GenBank accession no. FJ906895) (Zhao et al. 2009), and mongoose (Mongoose HEV Subtype 3a, GenBank accession no. AB591734) (Nidaira et al. 2012). HEV-4 has been isolated from humans and swine (ICTV 2017). One report demonstrated a human chronic HEV infection caused by HEV-7 (Human HEV 7, GenBank accession no. KT818608), and also HEV stains were isolated from camels and were categorized into genotype 7 (DcHEV 7, GenBank accession no. KJ496143 and KJ496144) (Woo et al. 2014, Lee et al. 2016).

[1]Department of Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria.
[2]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.
[3]Unit of Medical Statistics and Molecular Epidemiology, Universita Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy.
[4]Department of Infectious Pathology, Hygiene, Technology and Control of Foods from Animal Origin, Faculty of Veterinary Medicine, University of Forestry, Sofia, Bulgaria.
[5]Department of Occupational Medicine, Faculty of Public Health, Medical University, Sofia, Bulgaria.
[6]Department of General and Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria.
[7]Department of Infectious Diseases, General Hospital, Pazardzhik, Bulgaria.
[8]Department of Infectious Diseases, Stara Zagora University Hospital, Stara Zagora, Bulgaria.

31. **Baymakova M**, Karcheva M. Trends in the acute hepatitis B and acute hepatitis C in Bulgaria. Folia Med (Plovdiv). 2019; 61(2): 197–203.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**
Impact Factor (2019): **No** **CiteScore** (2019): **1.1**
Citations (Scopus): **2** **Citations** (Web of Science): **2** **Citations** (ЦМБ): **1**

sciendo
DOI: 10.2478/folmed-2018-0076

ORIGINAL ARTICLE, MEDICINE

Trends in the Acute Hepatitis B and Acute Hepatitis C in Bulgaria

Magdalena P. Baymakova[1], Milena Karcheva[2]

[1] Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria
[2] Department of Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria

Correspondence:
Magdalena Baymakova, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Georgi Sofiyski Str., 1606 Sofia, Bulgaria
E-mail: dr.baymakova@gmail.com
Tel: +359898767594

Received: 13 Sep 2018
Accepted: 12 Dec 2018
Published online: 31 Dec 2018
Published: 30 June 2019

Key words: acute HBV, acute HCV, Bulgaria

Citation: Baymakova M, Karcheva M. Trends in the acute hepatitis B and acute hepatitis C in Bulgaria. Folia Med (Plovdiv) 2019;61(2): 197-203.
doi: 10.2478/folmed-2018-0076

Introduction: Bulgaria joined European Union (EU) on 1 January 2007. Since the accession all regulations, directives, decisions, recommendations, and opinions of the European Parliament, the Council of the European Union, and the European Commission are being implemented.

Aim: The purpose of this study was to present the morbidity of acute hepatitis B virus (HBV) and acute hepatitis C virus (HCV) in Bulgaria before and after accession to the EU.

Materials and methods: A retrospective study was performed. The morbidity of acute HBV and acute HCV infections in Bulgaria was analyzed over a period of sixteen years (2000–2016). The collected data were based on the National Center of Infectious and Parasitic Diseases (NCIPD) and the National Center of Public Health and Analyses (NCPHA).

Results: Between 2000 and 2016, 11038 cases of acute HBV infection and 1681 cases of acute HCV infection were reported in Bulgaria. Before the accession to EU, the morbidity rates of acute HBV and acute HCV infections were 12.77 cases per 100 000 population (95% CI: 11.45–13.97) and 1.52 cases per 100 000 population (95% CI: 1.17–1.96), respectively. After the accession to the EU, the morbidity rates of acute HBV and acute HCV infections were 5.29 cases per 100 000 population (95% CI: 3.86–6.73) and 1.14 cases per 100 000 population, respectively.

Conclusion: Analysis of the data suggests that there is a tendency for lower morbidity rates of acute HBV. The situation with acute HCV is relatively stable over the years regardless of EU membership.

INTRODUCTION

Bulgaria joined European Union (EU) on 1 January 2007. Since the accession, Bulgaria have been implementing all regulations, directives, decisions, recommendations, and opinions of the European Parliament, the Council of the European Union, and the European Commission. Infectious diseases, being part of the healthcare policy, are an important component of this socio-political domain. Acute hepatitis B virus (HBV) infection and acute hepatitis C virus (HCV) infection are socially significant infectious diseases.

The morbidity and mortality rate of acute HBV and acute HCV varied widely before and after Bulgaria's accession to the EU. The morbidity, mortality and lethality of acute HBV and acute HCV in Bulgaria are presented in **Table 1** and **Fig. 1** for both time periods we analysed (before and after 2007).[1,2] In 2014, 24 EU/EEA member states reported 2667 cases of acute HBV infection, a crude rate of 0.6 cases per 100 000 population.[3] In 2014, 458 cases of acute HCV infection were reported in 14 EU/EEA member states, which gives a crude rate of 0.5 cases per 100 000 population.[4] For 2015, 25 EU/EEA member states reported 2505 cases of acute HBV infection, a crude rate of 0.6 cases per 100 000 population.[5] In 2015, 346 cases of acute HCV infection were reported in 12 EU/EEA member states, giving a crude rate of 0.4 cases per 100 000 population.[6] For 2016, 26 EU/EEA member states reported 2529 cases of acute HBV infection, a crude rate of 0.6 cases per 100 000 population.[7] In 2016, 813 cases of acute HCV infection were reported in 19 EU/EEA member states, corresponding to a crude rate of 0.4 cases per 100 000 population.[8] Looking at ECDC's Annual Epidemiological Reports, it is noteworthy that the incidence of acute HBV is 8.6–11.9% of all cases of HBV-infection in the EU.[3,5,7] The number of acute HCV is 1.0–2.4% of all cases of HCV-

32. **Baymakova M**. Immunotherapy with *Inosine acedoben dimepranol* in infectious diseases. General Medicine. 2020; 22(4): 53–56.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2020): **No** **CiteScore** (2020): **0.0**
Citations (ЦМБ): **1**

Обзори

ИМУНОТЕРАПИЯ С *INOSINE ACEDOBEN DIMEPRANOL* ПРИ ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ

М. Баймакова
Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

IMMUNOTHERAPY WITH INOSINE ACEDOBEN DIMEPRANOL IN INFECTIOUS DISEASES

M. Baymakova
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *В края на XX и в началото на XXI век имунотерапията при инфекциозните заболявания заема все по-важно място в лечебния процес. Разработват се и се усъвършенстват различни видове имуностимулатори (полимикробни, растителни, химични и биологични). В публикацията се прави преглед на практическото приложение на един от химичните имуностимулатори, а именно Inosine acedoben dimepranol, и се разглежда приложението му при различни вирусни инфекции (респираторни инфекции, Herpes simplex virus, Herpes zoster virus, Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, вирусни хепатити, рубеола). Прегледът на научната литература показа, че Inosine acedoben dimepranol е добро средство за имунотерапия на вирусни инфекции и е подходящ за редовна употреба в ежедневната клинична практика.*

Ключови думи: *Inosine acedoben dimepranol, обзор, вирусни инфекции, имунотерапия*

Abstract. *Immunotherapy in infectious diseases has become increasingly important in the therapeutic management since the end of the 20th and the beginning of the 21st century. Different types of immunostimulants (polymicrobial, plant, chemical and biological) have been developed and refined. The purpose of this article is to review the practical application of one of the chemical immunostimulants, namely Inosine acedoben dimepranol. The use of Inosine acedoben dimepranol in deferent viral infectious diseases (respiratory infections, Herpes simplex virus, Herpes zoster virus, Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, viral hepatitis, Rubella) was presented. A review of the scientific literature shows that Inosine acedoben dimepranol is a good immunotherapeutic agent for viral infections and suitable for regular use in a daily clinical practice.*

Key words: *Inosine acedoben dimepranol, review, viral infections, immunotherapy*

Въведение

Имунотерапията на инфекциозните болести заема важно място в лечебния процес. От научната литература е известно, че най-общо имунотерапевтичните средства се разделят на две основни групи [4]: (а) специфични имунотерапевтици и (б) неспецифични имунотерапевтици. Първите се прилагат за терапия на конкретни инфекциозни болести, а вторите – при всякакви инфекциозни болести (и оказват влияние на различни имунни механизми) [1, 2].

От своя страна специфичната имунотерапия може да бъде: пасивна и активна [4]. При пасивната специфична имунотерапия в тялото на пациента се инжектират готови специфични антитела срещу конкретния етиологичен причинител (или неговия токсин), получени от животни (хетероложна имунотерапия) или от хора (хомоложна имунотерапия) [4, 13]. При активната специфична имунотерапия чрез

33. **Baymakova M**, Pepovich R, Tsachev I. Human granulocytic anaplasmosis. General Medicine. 2020; 22(5): 85–91.
Indexing & Archiving: **Scopus**
Impact Factor (2020): **No** **CiteScore** (2020): **0.0**
Citations (Scopus): **1** **Citations** (Web of Science): **1**

ЧОВЕШКА ГРАНУЛОЦИТНА АНАПЛАЗМОЗА

М. Баймакова[1], Р. Пепович[2], И. Цачев[3]

[1]Катедра по инфекциозни болести, Военномедицинска академия – София
[2]Факултет по ветеринарна медицина, Лесотехнически университет – София
[3]Факултет по ветеринарна медицина, Тракийски университет – Стара Загора

HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS

M. Baymakova[1], R. Pepovich[2], I. Tsachev[3]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Faculty of Veterinary Medicine, University of Forestry – Sofia
[3]Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University – Stara Zagora

Резюме. *Човешката гранулоцитна анаплазмоза (ЧГА) е една от водещите векторно предавани инфекции в света. В настоящата статия е представен кратък преглед на научната литература. Разгледани са различни аспекти на тази инфекция: етиология, клинично протичане, лабораторна диагностика, етиологична диагностика, терапия и превенция. Подобряването на познанията за ЧГА е важна стъпка към справянето с тази инфекция.*

Ключови думи: *човешка гранулоцитна анаплазмоза, Anaplasma phagocytophilum, обзор*

Abstract. *Human granulocytic anaplasmosis (HGA) is one of the leading vector-borne diseases in the world. This article presents a brief review of the scientific literature. Various points of view have been considered: etiology, clinical manifestation, laboratory diagnosis, etiologic diagnosis, therapy and prevention. Improving the knowledge of the HGA is an important step in dealing with this infection.*

Key words: human granulocytic anaplasmosis, Anaplasma phagocytophilum, review

Обща характеристика

За първи път човешката гранулоцитна анаплазмоза (ЧГА) е описана през 1994 г. в САЩ [7, 19], а в Европа – през 1997 г. [38]. Преобладаващата част от случаите на ЧГА се развиват при лица, които имат експозиция или ухапване от *Ixodes* кърлежи [8, 40]. Кърлежите *Ixodes persulcatus*-complex се приемат за компетентни вектори за множество патогени, които инфектират човека, а именно *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia miyamotoi*, *Ehrlichia muris*-like agent, *Powassan virus* [8]. Неотдавнашни епидемилогични изследвания установяват разширяване на зоните на обитаване на кърлежите, следователно и ареалите, където може да се търси ЧГА сред хората, се променят [8, 40]. Въпреки това най-малко в 25% от случаите с доказана ЧГА не се съобщава за кърлежова експозиция, поради което този епидемиологичен маркер не е абсолютно надежден за етиологичната диагноза при тази инфекция [8]. При оценяване състоянието на пациента и снемане на неговата анамнеза ключова роля изиграват познанията за ендемичността на кърлежовата популация [39]. Проучване в САЩ сред лица с епидемиологични данни за ухапване от кърлеж установява серопреваленс на *A. phagocytophilum,* вариращ между 8.9 и 36% [6]. Интересни са данните, съобщени от Johan S. Bakken и съавт.,

34. Popov GT, **Baymakova M**, Vaseva V, Kundurzhiev T, Mutafchiyski V. Clinical characteristics of hospitalized patients with COVID-19 in Sofia, Bulgaria. Vector Borne Zoonotic Dis. 2020; 20(12): 910–915.
Indexing & Archiving: **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science**
Impact Factor (2020): **2.133** **CiteScore** (2020): **3.8**
Citations (Scopus): **47** **Citations** (Web of Science): **55** **Citations** (ЦМБ): **7**

VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES
Volume 20, Number 12, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/vbz.2020.2679

Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with COVID-19 in Sofia, Bulgaria

Georgi T. Popov,[1] Magdalena Baymakova,[1] Virsavia Vaseva,[2] Todor Kundurzhiev,[3] and Ventsislav Mutafchiyski[4]

Downloaded by 151.251.14.43 from www.liebertpub.com at 12/03/20. For personal use only.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 infection is spreading around the world, including countries from Southeastern Europe. The purpose of the study was to present the clinical manifestations of COVID-19 patients admitted to the Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.
Materials and Methods: A retrospective study was conducted for a period of 3 months from March 2020 to June 2020 on this infection in our hospital. All participants were laboratory confirmed cases of COVID-19. RT-PCR was performed for etiological diagnosis. The hospitalized patients were divided into two groups on admission, that is, nonsevere and severe.
Results: One hundred thirty-eight COVID-19 patients were hospitalized and analyzed during the study period. The mean age was 52.9 years. Male was the dominant sex (sex ratio: male/female = 1/0.6). The leading clinical signs were fever, fatigue, cough, and headache. On comparative analysis of both groups (nonsevere and severe) was measured significant elevation of white blood cells (odds ratio [OR] = 1.238; p value = 0.006), C-reactive protein (OR = 1.021; $p < 0.001$), creatinine (OR = 1.037; $p < 0.001$), aspartate aminotransferase (OR = 1.014; $p = 0.040$), lactate dehydrogenase (OR = 1.004; $p < 0.001$), ferritin (OR = 1.002; $p < 0.001$), fibrinogen (OR = 2.028; $p < 0.001$), and d-dimer (OR = 2.162; $p = 0.002$) in severe group than in nonsevere group. Interleukin 6 was tested in 17.4% of patients and high value was found—38.6 pg/mL (95% confidence interval: 16.5–60.7).
Conclusion: The first Bulgarian retrospective study of COVID-19 hospitalized patients was presented. Older age, male sex, comorbidity, and signs of dyspnea and nausea were estimated as higher risk factors for severe form. Abnormality in inflammatory markers was associated with poor progression of the illness.

Keywords: clinical outcome, clinical signs, COVID-19, imaging procedures, laboratory results, therapy

Introduction

On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) was informed about cases of pneumonia of unknown etiology detected in Wuhan, Hubei province, China (WHO 2020). Subsequent virological studies indicate that a new coronavirus has been discovered—2019-nCoV (Lu et al. 2020, Zhou et al. 2020, Zhu et al. 2020). Later, on February 11, 2020, the WHO renamed the virus to SARS-CoV-2, and the disease was called COVID-19. Zhu et al. (2020) performed a phylogenetic analysis in three patients with severe pneumonia from Wuhan, China and revealed that the detected CoV had 86.9% identity with bat-SL-CoVZC45 (GenBank accession number: MG772933.1). Lu et al. (2020) reported that the detected SARS-CoV-2 has 87.99% identity with bat-SL-CoVZC45; 87.23% with bat-SL-CoVZXC21; around 79% identity with SARS-CoV; and about 50% identity with MERS-CoV. Zhou et al. (2020) noted that SARS-CoV-2 has 96.2% identity with Bat SARr-CoV RaTG13, and with SARS-CoV is 79.5–79.6% (SARS-CoV GZ02; SARS-CoV BJ01; SARS-CoV Tor2; SARS-CoV SZ3; SARS-CoV PC4-227), and like SARS-CoV, SARS-CoV-2 uses the same host-cell receptor for cell entry—ACE2. The phylogenetic analyses show that SARS-CoV-2 belongs to genus *Beta*-CoV, subgenus *Sarbecovirus* (Lu et al. 2020, Zhou et al. 2020, Zhu et al. 2020).

Departments of [1]Infectious Diseases and [2]Teaching and Science Activity, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.
[3]Department of Occupational Medicine, Faculty of Public Health, Medical University, Sofia, Bulgaria.
[4]Department of Surgery, Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ

В научни издания включени в Националният референтен списък на съвременни български научни издания с научно рецензиране подържан от НАЦИД

35. **Баймакова М**, Попов Г, Андонова Р, Ковальова В, Плочев К. Инфекция с *Epstein-Barr virus* дебютираща като неясно фебрилно състояние. Медицински преглед, 53, 2017, № 1, 54–58.
Citations (Web of Science): **1** **Citations** (ЦМБ): **1**

Инфекция с Epstein-Barr virus, дебютираща като неясно фебрилно състояние

М. Баймакова[1], Г. Попов[1], Р. Андонова[1], В. Ковальова[2] и К. Плочев[1]

[1]Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София
[2]Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА – София

Epstein-Barr virus infection presenting as fever of unknown origin

M. Baymakova[1], G. Popov[1], R. Andonova[1], V. Kovaleva[2] and K. Plochev[1]

[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Center of Military Epidemiology and Hygiene, Military Medical Academy – Sofia

Резюме:

Представят се три клинични случая на инфекция с *Epstein-Barr virus*, дебютиращи като неясно фебрилно състояние (НФС). Фебрилитетът покрива критериите за НФС по *Durack* и *Street*. На всички пациенти са проведени необходимите клиничнолабораторни и образни изследвания. При тримата болни серологичното изследване за *Epstein-Barr virus* даде положителен резултат за антитела и от двата класа – IgM и IgG (Anti-EBV-CA ELISA, Euroimmun, Lübeck, Germany). След проведено клинично обсъждане при всички се прие диагнозата остър вирусен хепатит, причинен от *Epstein-Barr virus*. Проведената терапия даде добри резултати. Неясното фебрилно състояние, причинено от *Epstein-Barr virus* е сериозно предизвикателство както за общопрактикуващите лекари, така и за специалистите от доболничната и болничната помощ. За справяне с него се изискват задълбочени познания за различните диагностични методи, за да бъде „прихванат" своевременно и да стартира адекватна терапевтична схема.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, *Epstein-Barr virus*, диагностика

Адрес за кореспонденция: *Д-р Магдалена Баймакова, д.м., Клиника по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски" № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

Abstract:

Three clinical cases of *Epstein-Barr virus* infection, presenting as Fever of Unknown Origin (FUO) were reported. Fever fulfilled the criteria for FUO by *Durack* and *Street*. The required laboratory and imaging investigations were done. Serological tests for *Epstein-Barr virus* (EBV) were found positive among the three presented patients. Antibodies of class IgM and IgG against EBV were detected by Anti-EBV-CA ELISA, Euroimmun, Lübeck, Germany. After thorough investigations and discussions, the diagnosis of acute viral hepatitis caused by *Epstein-Barr virus* was accepted for the three clinical cases. A specific supportive therapy was applied with a good outcome. Fever of unknown origin caused by *Epstein-Barr virus* is a serious challenge for both general practitioners and specialists from outpatient and inpatient healthcare. To deal with this challenge it is required a thorough knowledge of various diagnostic methods, to be „captured" timely and to start an adequate therapeutic regimen.

Key words: fever of unknown origin, *Epstein-Barr virus*, diagnostic

Address for correspondence: *Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 St. Georgi Sofiyski Str., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

36. Плочев К, **Баймакова М**, Попов Г, Михайлова-Гарнизова Р. Инфектология и имунология: диагностични предизвикателства. Български медицински журнал, 11, 2017, № 1, 20–26.

ИНФЕКТОЛОГИЯ И ИМУНОЛОГИЯ: ДИАГНОСТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

К. Плочев, М. Баймакова, Г. Попов и Р. Михайлова-Гарнизова

Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

INFECTOLOGY AND IMMUNOLOGY: DIAGNOSTIC CHALLENGES

K. Plochev, M. Baymakova, G. Popov and R. Mihaylova-Garnizova

Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Разработеният материал цели да обобщи познанията, а оттам и да обоснове необходимостта от въвеждането в клиничната практика на съвременни имунологични методи с цел откриване на промени в макроорганизма на пациенти, боледуващи от циркулиращите в нашия географски регион заразни инфекциозни заболявания. Необходимо е да подчертаем, че не се касае за прилагане на тестове за етиологично уточняване на диагнозата. Втората ни цел е чрез механизмите на здравното осигуряване да приложим в клиничната практика информативни, възпроизводими и съвременни имунологични лабораторни тестове, които да подпомогнат не само диагнозата, но и компетентното включване на имунотерапевтични средства в хода на лечението. В материала са описани на основата на литературни данни кои изследвания под формата на панел (алгоритъм) биха били полезни за оценка на настъпилите промени в имунната хомеостаза на макроорганизма в хода на острата фаза на заболяването. Авторите обсъждат оптималния обем имунологични изследвания, които биха задоволили изискването за синхрон между полза и цена.*

Ключови думи: *инфекциозни болести, имунология, диагностика*

Адрес за кореспонденция: *Д-р Магдалена Баймакова, дм, Катедра по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски” № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

Abstract. *The literature review has an aim to summarize the knowledge, and therefore the requirement for introduction into clinical practice of modern immunological methods. Those should help to detect alterations in the macro-organism of patients suffering from circulating in our geographic region contagious infectious diseases. It is necessary to emphasize that the purpose is not to apply etiological methods. The second aim of our article is to apply in clinical practice innovative, reproducible and contemporary immunological laboratory tests using the mechanisms of health insurance. Those new methods should improve not only the diagnosis but also the appropriate administration of immunotherapeutic agents in the course of treatment. In the material are described, based on literature data, which investigations as a part of protocol (algorithm) could be useful for evaluation of alterations in the immune homeostasis of macro-organism in the course of the acute phase of the illness. In the discussion section, the authors discuss the optimal amount of immunoassays, which would satisfy the balance of benefit and cost.*

Key words: *infectious diseases, immunology, diagnosis*

Address for correspondence: *Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 St. Georgi Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

37. **Баймакова М**, Попов Г, Андонова Р, Ковальова В, Диков И, Плочев К. Неясно фебрилно състояние: първи диагностичен алгоритъм за България. Български медицински журнал, 11, 2017, № 2, 51–55.
Citations (Web of Science): **1**

ДИСКУСИЯ
DISCUSSION

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ – ПЪРВИ ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА БЪЛГАРИЯ

М. Баймакова, Г. Попов, Р. Андонова, В. Ковальова, И. Диков и К. Плочев
Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN – FIRST DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR BULGARIA

M. Baymakova, G. Popov, R. Andonova, V. Kovaleva, I. Dikov and K. Plochev
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. *Неясното фебрилно състояние (НФС) е изключително интересен медицински проблем. Изисква от лекаря задълбочени познания в различни медицински направления – инфекциозни болести, ревматология, онкология, нуклеарна медицина и др. Причините за НФС могат да бъдат над 200 различни заболявания, поради което диагностикума при тези състояния е от съществена важност. Целта на настоящата статия е да се представи първият за България диагностичен алгоритъм на поведение при НФС.*

Ключови думи: *неясно фебрилно състояние, диагностика, инфекции, неинфекциозни възпалителни заболявания, неоплазми*

Адрес за кореспонденция: *д-р Магдалена Баймакова, д.м., Катедра по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски” № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

Abstract. *Fever of unknown origin (FUO) is an interesting medical problem. The solving of this condition requires a profound and diverse medical knowledge in the fields of infectious diseases, rheumatology, oncology, nuclear medicine and others. The causes of FUO are more than 200 diseases wherefore the existence of diagnostic algorithm is significant and practical. The aim of the study is to present the first Bulgarian diagnostic protocol in case of fever of unknown origin.*

Key words: *fever of unknown origin, diagnostics, infectious diseases, non-infectious inflammatory diseases, neoplasms*

Address for correspondence: *Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Sv. Georgi Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

ВЪВЕДЕНИЕ

Неясното фебрилно състояние (НФС) е интригуваща и предизвикателна част от медицинската наука. За първи път НФС е дефинирано през 1961 г. от американските изследователи *Robert G. Petersdorf* и *Paul B. Beeson* [29]. Тридесет години по-късно *David T. Durack* и *Alan C. Street* променят частично определението за НФС на *Petersdorf* и *Beeson*, а също така дефинират четирите вида НФС [26]. След 2007 г. холандската професорка *Chantal P. Bleeker-Rovers* доразвива и усъвършенства дефиницията за НФС [21-23].

До 2012 г. в България е работено съвсем ограничено върху температурата с неизвестен произход. Има публикувани няколко обзора, една монография и описание на единични клинични случаи [12-16]. След 2012 г. научноизследователски екип от ВМА – София, активно работи върху НФС като реализира първите за страната ретроспективни и проспективни проучвания [1-11, 17-19].

38. Попов Г, **Баймакова М**, Цачев И, Андонова Р, Пепович Р, Плочев К. Рикетсиози – детайлен анализ и терапия. Медицински преглед, 55, 2019, № 1, 14–23.
Citations (ЦМБ): **1**

РИКЕТСИОЗИ – ДЕТАЙЛЕН АНАЛИЗ И ТЕРАПИЯ

Г. Попов[1], М. Баймакова[1], И. Цачев[2], Р. Андонова[1], Р. Пепович[3] и К. Плочев[1]
[1]Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София
[2]Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора
[3]Факултет по ветеринарна медицина, Лесотехнически университет – София

RICKETTSIOSES: A DETAILED ANALYSIS AND THERAPY

G. Popov[1], M. Baymakova[1], I. Tsachev[2], R. Andonova[1], R. Pepovich[3] and K. Plochev[1]
[1]Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia
[2]Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University – Stara Zagora
[3]Faculty of Veterinary Medicine, University of Forestry – Sofia

Резюме:

Рикетсиозите са векторно предавани зоонози, причинени от вътреклетъчни бактерии, принадлежащи към семейството Rickettsiaceae. Географското разпространение на тези микроорганизми обхваща всички континенти (без Антарктида). В настоящия обзор са разгледани основните представители на семейство Rickettsiaceae (*R. rickettsii*; *R. typhi*; *R. prowazekii*; *R. felis*; *R. massiliae*; *R. parkeri*; *R. conorii* subsp. *conorii*; *R. conorii* subsp. *israelensis*; *R. conorii* subsp. *caspia*; *R. conorii* subsp. *indica*; *R. sibirica* subsp. *sibirica*; *R. heilongjiangensis*; *R. japonica*; *R. honei*; *R. aeschlimannii*; *Orientia tsutsugamushi*; *R. africae*; *R. akari*; *R. australis*; *R. slovaca*; „*Candidatus* Rickettsia rioja"; *R. raoultii*; *Rickettsia* sp. genotype 364D; *R. sibirica* subsp. *mongolitimonae*; *R. helvetica*; *R. monacensis*; *Candidatus Rickettsia kellyi*; *R. tamurae*). Представени са основните терапевтични средства, прилагани при рикетсиози – Doxycycline, Josamycin, Clarithromycin, Azithromycin и Chloramphenicol. Анализирани са няколкото открити в България рикетсии – *R. conorii* subsp. *conorii* (открита при хора), *R. slovaca* (клиничен случай при човек), *R. helvetica* (при кърлежи *I. ricinus*), *Rickettsia* species IRS3 (при кърлежи *I. ricinus*). В България с рикетсии са инфектирани и кърлежи *Hyalomma* spp., *D. marginatus* и *Rhipicephalus* spp.

Ключови думи: Rickettsiaceae, рикетсиози, терапия, България

Адрес за кореспонденция: *Д-р Магдалена Баймакова, дм, Катедра по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски" № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

Abstract:

Rickettsioses are vector-borne zoonoses caused by intracellular bacteria belonging to the Rickettsiaceae family. The geographic distribution of these microorganisms encompasses all continents (excluding Antarctica). This review presents the main members of the family Rickettsiaceae(*R. rickettsii*; *R. typhi*; *R. prowazekii*; *R. felis*; *R. massiliae*; *R. parkeri*; *R. conorii* subsp. *conorii*; *R. conorii* subsp. *israelensis*; *R. conorii* subsp. *caspia*; *R. conorii* subsp. *indica*; *R. sibirica* subsp. *sibirica*; *R. heilongjiangensis*; *R. japonica*; *R. honei*; *R. aeschlimannii*; *Orientia tsutsugamushi*; *R. africae*; *R. akari*; *R. australis*; *R. slovaca*; „*Candidatus* Rickettsia rioja"; *R. raoultii*; *Rickettsia* sp. genotype 364D; *R. sibirica* subsp. *mongolitimonae*; *R. helvetica*; *R. monacensis*; *Candidatus Rickettsia kellyi*; *R. tamurae*). Basic therapeutic agents for Rickettsioses – Doxycycline, Josamycin, Clarithromycin, Azithromycin and Chloramphenicol are presented. Several Rickettsioses found in Bulgaria – *R. conorii* subsp. *conorii* (established in humans), *R. slovaca* (a human clinical case was reported), *R. helvetica* (found in ticks *I. ricinus*), *Rickettsia* species IRS3 (in ticks *I. ricinus*) are presented. Except *I. ricinus* ticks, Rickettsioses are found in *Hyalomma* spp., *D. marginatus* and *Rhipicephalus* spp. ticks in Bulgaria..

Key words: Rickettsiaceae, rickettsioses, therapy, Bulgaria

Address for correspondence: *Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

39. **Баймакова М**, Попов Г, Андонова Р, Плочев К. Неясно фебрилно състояние причинено от спондилодисцит. Медицински преглед, 55, 2019, № 2, 52–56.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

НЕЯСНО ФЕБРИЛНО СЪСТОЯНИЕ, ПРИЧИНЕНО ОТ СПОНДИЛОДИСЦИТ

М. Баймакова, Г. Попов, Р. Андонова и К. Плочев
Катедра по инфекциозни болести, ВМА – София

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN CAUSED BY SPONDYLODISCITIS

M. Baymakova, G. Popov, R. Andonova and K. Plochev
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме:

Представяме 60-годишна жена с оплаквания от фебрилитет с продължителност над 3 седмици (няколко измервания над 38.3°), изпотяване, втрисане, умора, болка в гърба. Провеждано е лечение в друга болница, но без резултат. От лабораторните изследвания се установиха повишени стойности на СУЕ – 90 mm/h (референтни стойности: ≤ 20 mm/h), фибриноген – 6.5 g/L (ref. range: 2.0–4.5 g/L), CRP – 156 mg/L (ref. range: 0.0-5.0 mg/L), LDH – 520 IU/L (ref. range: 208-378 IU/L). От проведените микробиологични изследвания в разширен обем не се изолира етиологичен причинител. При имунологичните изследвания се наблюдаваха повишени стойности на имуноглобулини А – 4.0 g/L (ref. range: 0.9-3.2 g/L). Проведоха се образни изследвания, както следва: абдоминална ехография, рентгенография на бял дроб, компютърна томография и магнитнорезонансна томография (МРТ). От МРТ се установяват промени в телата на прешлените Th11 и Th12, компресионна фрактура на Th11, дегенеративни промени в тораколумбалния отдел. На базата на интегрираната информация от анамнезата, физикалния преглед, лабораторните и образните изследвания и след клинично обсъждане се прие, че се касае за клиничен случай на неясно фебрилно състояние, причинено от спондилодисцит.

Ключови думи: неясно фебрилно състояние, диагностика, клиничен случай

Адрес за кореспонденция: *Д-р Магдалена Баймакова, д.м., Катедра по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски” № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

Abstract:

We present a 60-year-old woman with fever lasting over 3 weeks (several measurements above 38.3°C), sweating, chills, fatigue, and back pain. She was treated in another hospital without improvement. Laboratory examinations showed elevated levels of ESR – 90 mm/h (reference range: ≤ 20 mm/h), Fibrinogen – 6.5 g/L (ref. range: 2.0-4.5 g/L), CRP – 156 mg/L (ref. range: 0.0-5.0 mg/L), LDH – 520 IU/L (ref. range: 208-378 IU/L). The thorough microbiological investigations did not establish etiological pathogen. Immunological tests found elevation of Immunoglobulin A – 4.0 g/L (ref. range: 0.9-3.2 g/L). Imaging assays were performed: abdominal ultrasound, X-ray, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI). MRI revealed changes in Th11 and Th12 vertebral bodies, Th11 compression fracture, degenerative changes in the thoracolumbar region. Based on the integrated information from medical history, physical examination, laboratory results, imaging assays and following clinical discussion, we suspected the diagnosis of Spondylodiscitis.

Key words: fever of unknown origin, diagnostics, case report

Address for correspondence: *Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Sv. Georgi Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

40. Цачев И, **Баймакова М**. Висцерална и кожна лайшманиоза при кучета. Ветеринарна практика, 4, 2019, № 1, 22–26.

КОНГРЕСЪТ

Висцерална и кожна лайшманиоза при кучета

Проф. д-р Илия Цачев(1) и д-р Магдалена Баймакова(2)

(1)Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – Ст. Загора
(2)Катедра по инфекциозни болести, Военномедицинска академия – София

РЕЗЮМЕ

Лайшманиозата е паразитно заболяване, което се среща както при човека, така и при животните. Целта на настоящата статия е да се направи системен обзор на лайшманиозата при кучето. Представени са данни за етиологията, епидемиологията, клиничното протичане, диагностиката, терапията и превенцията на това заболяване.

Ключови думи: лайшманиоза, обзор, кучета, България.

Visceral and Cutaneous Leishmaniasis in Dogs

Prof. Ilia Tsachev(1) and Dr. Magdalena Baymakova(2)

(1)Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University – Stara Zagora
(2)Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

ABSTRACT

Leishmaniasis is a parasitic disease that occurs both in humans and in animals. The aim of this article was a systematic review of canine leishmaniasis. Data on etiology, epidemiology, clinical course, diagnosis, treatment and prevention of this disease were presented.

Keywords: Leishmaniasis, review, dogs, Bulgaria.

ЛАЙШМАНИОЗАТА КАТО ЗООНОЗНА ЗАПЛАХА

Най-често висцералната лайшманиоза при хората протича с фебрилитет, спленомегалия и/или хепатомегалия, анемия, левкопения, тромбоцитопения. В страните от Югоизточна Европа тя се причинява от *Leishmania infantum*. По данни на Световната здравна организация (СЗО) над 350 млн. души, в повече от 80 страни, живеят в риск от заразяване, а над 12 млн. са вече заразени. Всяка година се регистрират между 100 и 150 хил. нови случаи, като много остават и недиагностицирани.

Научната литература и медицинската статистика показват, че най-уязвимите групи са децата и HIV-позитивните лица, а при вторите — лайшманиозата е особено опасна вторична инфекция [14].

В България през 1921 г. Моллов съобщава за първия внесен случай на висцерална лайшманиоза [1, 17]. Осемнадесет години по-късно, през 1939 г., отново Моллов диагностицира първия автохтонен случай на висцералната лайшманиоза [1]. Последните години проучвания от нашата страна показват нарастване на случаите — от 1988 г. до 2002 г. са регистрирани 67 клинични случаи, между които



Фиг. 1. *Периорбитална алопеция, блефарит, назална и аурикуларна хиперкератоза*

41. **Баймакова М**, Попов Г. COVID-19: преглед на част от международния опит. Медицински преглед, 56, 2020, № 3, 5–13.

ОБЗОРИ
REVIEWS

COVID-19: ПРЕГЛЕД НА ЧАСТ ОТ МЕЖДУНАРОДНИЯ ОПИТ

М. Баймакова, Г. Попов
Катедра по инфекциозни болести, Военномедицинска академия – София

COVID-19: A REVIEW OF PART OF THE INTERNATIONAL EXPERIENCE

M. Baymakova, G. Popov
Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме:	През последните месеци с откритието на SARS-CoV-2 темата за коронавирусните инфекции стана много актуална. В настоящата статия е представен преглед на част от научната литература за COVID-19. Разгледани са различни аспекти на тази инфекция – обща характеристика и част от чуждия опит до момента.
Ключови думи:	COVID-19, SARS-CoV-2, обзор, научно предизвикателство
Адрес за кореспонденция:	*Д-р Магдалена Баймакова, д.м., Катедра по инфекциозни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски” № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*
Abstract:	In recent months, the topic of coronavirus infections has become very relevant since the discovery of SARS-CoV-2. This article presented a review of part of the scientific literature on COVID-19. Various aspects of this infection have been discussed – a common feature and part of the international experience.
Key words:	COVID-19, SARS-CoV-2, review, scientific challenge
Address for correspondence:	*Magdalena Baymakova, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 St. Georgi Sofiyski Str., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com*

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Коронавирусите (CoVs) са обвити вируси с положителна едноверижна РНК, които принадлежат към подсемейство *Coronavirinae*, семейство *Coronavirdiae*. Установени са четири рода CoVs: *Alphacoronavirus* (αCoV), *Betacoronavirus* (βCoV), *Deltacoronavirus* (δCoV) и *Gammacoronavirus* (γCoV) [1, 4-7]. Провежданите през годините еволюционни анализи показват, че прилепите и гризачите са основните генетични източници на повечето αCoVs и βCoVs, докато птичи видове CoVs са генетични източници на повечето δCoVs и γCoVs. За научната общност е известно, че CoVs многократно са преминавали междувидовите бариери, а някои от тях са се превърнали и във важни човешки патогени, като най-известните примери за това са SARS-CoV и MERS-CoV [9-13, 16].

До декември 2019 г. е известно, че шест CoVs заразяват човека, включително два αCoV (HCoV-229E и HKU-NL63) и четири βCoV (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV и MERS-CoV) (табл. 1) [18-22, 24]. Освен това е известно, че и при двете епидемии (от SARS-CoV и MERS-CoV) е установено, че тези вируси произхождат от прилепи (естествен резервоар), като преди да достигнат до хората са минали през междинен гостоприемник – хималайска палмова циветка *Paguma larvata* за SARS-CoV и едногърбата камила *Camelus dromedarius* за MERS-CoV – а човекът се оказва краен гостоприемник [6, 7, 12].

42. **Баймакова М**. Приложение на *Acetylsalicylic acid* при пациенти с COVID-19. Мединфо, 21, 2021, № 1, 328–330.

ЯНУАРИ 01 2021 | medinfo.bg

ПРИЛОЖЕНИЕ НА **ACETYLSALICYLIC ACID** ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

д-р Магдалена Баймакова, дм
Катедра по инфекциозни болести, ВМА, гр. София

Резюме

В последния ден на 2019 г. Световната здравна организация (СЗО) съобщи за случаи на тежка клинична форма на пневмония с неизвестен етиологичен причинител в гр. Ухан, Китай. В първите дни на 2020 г. от Китай пристигаха все по-притеснителни новини за увеличаващия се брой случаи на новата болест и нарастващ брой смъртни случаи от нея. В средата на януари 2020 г. учените изолираха новия патоген, причиняващ това тежко заболяване – 2019-nCoV (по-късно преименуван на SARS-CoV-2). Последвалите събития промениха целия дневен ред на всички страни по света – човечеството попадна в капана на пандемия от COVID-19.

Въведение

Тромбоцитните антиагреганти са медикаменти, които по различни механизми оказват влияние върху агрегацията на тромбоцитите и намират приложение основно в терапията на различни артериални тромботични заболявания.

В теорията и практиката най-широко използваните тромбоцитни антиагреганти са: Acetylsalicylic acid, Dipyridamole, Ticlopidine, Clopidogrel, Indobufen, Tirofiban и др.[4]. Най-масово се използва Acetylsalicylic acid (ASA – ацетилсалицилова киселина), като за нея е известно, че променя баланса между простаноидите, които стимулират, и тези, които инхибират тромбоцитната агрегация. ASA инхибира чрез необратимо ацетилиране циклооксигеназата, основно COX-1 ензима, който е отговорен за синтезата на ендопероксидния прекурсор на простагландините и TXA2[4]. По същество това намалява синтезата на TXA2 в тромбоцитите и синтезата на простациклин в стените на съдовете. Известно е обаче, че ендотелните клетки на съдовете могат да синтезират нов ензим, докато в същото време тромбоцитите не могат. Ето защо синтезата на TXA2 не се възстановява, докато не се възстанови засегнатата популация тромбоцити (процес, за който най-често са необходими от 7 до 10 дни)[4]. Освен това инхибицията на циклооксигеназата в съдовия ендотел изисква по-високи концентрации на ASA в сравнение с тези в тромбоцитите. Поради това малки дози ASA (прилагани интермитентно) могат да намалят синтезата на TXA2, без това да доведе до съществено редуциране на синтезата на простациклин.

В практиката ASA се прилага като антитромботично средство. В масовия случай се използва за вторична профилактика на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, както и за предпазване от оклузионни съдови заболявания (особено при рискови лица). В клиничната практика виждаме обаче, че ASA се изписва все още и за първична профилактика при диабетно болни пациенти и такива с много висок риск от различни сърдечно-съдови усложнения и нисък риск от кървене.

На 8 март 2020 г. беше регистриран първият случай на COVID-19 в България[18]. Три дни по-късно (на 11 март 2020 г.) беше регистриран и първият смъртен случай от COVID-19 в България[18]. Така до 5 януари 2021 г. в България са установени над 202 000 случая, от тях над 7600 с фатален край, което прави леталитет от 3.7%. В същото време пандемията продължава да се разраства в целия свят с над 79 млн. случая, 1.75 млн. случая, завършили с летален изход и леталитет от 2.2%. В нашата страна проучванията върху COVID-19 все

43. Галев А, **Баймакова М**, Димова Й, Чобанова П, Михайлова-Гарнизова Р, Плочев К. Токсоплазмоза при пациенти на Военномедицинска академия: серологично проучване за периода 2018–2021 г. Сборник с доклади от 8-ма Национална конференция „Ефектът на пандемията КОВИД-19 върху ХИВ/СПИН и други инфекциозни заболявания“, Цигов Чарк, 16–19 Септември 2021, с. 88–93.

ТОКСОПЛАЗМОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ: СЕРОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ЗА ПЕРИОДА 2018–2021 Г.

Андрей Галев[1], Магдалена Баймакова[2], Йоника Димова[1], Петя Чобанова[1], Райничка Михайлова-Гарнизова[2], Камен Плочев[2]

1. Научно-приложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА – София
2. Катедра „Инфекциозни болести”, ВМА – София

РЕЗЮМЕ

Въведение: Мотивация за това проучване са честите клинични случаи на пациенти с неуточнена етиологична диагноза при клинично изявени регионални лимфаденити, очна симптоматика, хронична уртикария и субфебрилитет. Целта на настоящото научно съобщение е да се уточни каква част от клиничните случаи с такава симптоматика са асоциирани с токсоплазмоза. Материали и методи: Изследвани са хоспитализирани пациенти в клиниките на ВМА за периода от 01.06.2018 до 30.06.2021. Изследван е кръвен серум чрез ELISA IgG, ELISA IgM и ELISA IgA (Euroimmun a PerkinElmer Company, Lübeck, Germany). Извършено е също така снемане на анамнестични данни и лабораторни изследвания. Изследван е кръвен серум при проследявани пациенти (след хоспитализация) чрез ELISA IgM и ELISA IgA (Euroimmun a PerkinElmer Company, Lübeck, Germany). Резултати: За проучвания период за токсоплазмоза са тествани 687 лица. Разпределението по пол е следното: мъже – 45.7% (314/687) и жени – 54.3%(373/687). Положителни резултати за ELISA IgG – 31.9% (219/687), ELISA IgM – 11.5% (79/687), ELISA IgA – 9.4% (65/687). При наличието на антитела от клас IgG се поставя диагноза латентна токсоплазмоза, а при IgG и IgM (20 лица) – остра активна форма на токсоплазмоза. При доказване на IgG и IgA антитела (39 лица) – рецидив на хронична токсоплазмоза. Антитела от класове IgG, IgM и IgA са установени при 30 лица (обострена рецидивна форма на хронична токсоплазмоза). Тест за авидитет е проведен при 4 човека. Заключение: Токсоплазмозата най-често протича в латентна клинична форма. Резултатите от настоящото проучване показват, че токсоплазмозата не е толкова рядко срещано заболяване каквото е широко разпространеното схващане. В тази връзка, търсенето на този етиологичен причинител трябва да се има предвид при клиничните случаи с неуточнена етиология.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ТОКСОПЛАЗМОЗА, СЕРОДИАГНОСТИКА, СЕРОПОЗИТИВИТЕТ

ABSTRACT

TOXOPLASMOSIS AMONG PATIENTS OF MILITARY MEDICAL ACADEMY: A SEROLOGICAL SURVEY FOR THE PERIOD 2018–2021

Andrey Galev[1], Magdalena Baymakova[2], Yonika Dimova[1], Petya Chobanova[1], Raynichka Mihaylova-Garnizova[2], Kamen Plochev[2]

[1] Scientific and Applied Center of Military Epidemiology and Hygiene, MMA – Sofia
[2] Department of Infectious Diseases, MMA – Sofia

Introduction: Motivation for this research are the frequent clinical cases of patients with unspecified etiological cause with clinically manifested regional lymphadenitis, ocular signs and symptoms, chronic urticaria and low-grade fever. The aim of the present study was to specify what proportion of clinical cases of unspecified etiology are caused by toxoplasmosis. Materials & Methods: We have been studied hospitalized patients in the departments of the Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria for the period from 01 June 2018 to 30 June 2021. Blood serum samples was tested by ELISA IgG, ELISA IgM and ELISA IgA (Euroimmun a PerkinElmer Company, Lübeck, Germany). It has also been done taking medical history and laboratory results. Blood serum samples was studied in follow-up patients by ELISA IgM and ELISA IgA (Euroimmun a PerkinElmer Company, Lübeck, Germany).

44. **Баймакова М**, Галев А, Димова Й, Чобанова П, Дървеняшка Н, Стоянова С, Чаушев А, Дакова С, Рамшев К. Инфекция с *Plasmodium falciparum* по време на COVID-19 пандемия. Превантивна медицина, 9, 2021, № 2, 6–9.

ПМ IX, 2021, 2 (20)

ИНФЕКЦИЯ С *PLASMODIUM FALCIPARUM* ПО ВРЕМЕ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯ

Баймакова М.[1], А. Галев[2], Й. Димова[2], П. Чобанова[2], Н. Дървеняшка[2], С. Стоянова[3], А. Чаушев[3], С. Дакова[3], К. Рамшев[3]

[1] Клиника по инфекциозни болести, ВМА – София

[2] Научноприложен център по военна епидемиология и хигиена, ВМА – София

[3] Клиника по интензивна терапия, ВМА – София

Резюме: *Представяме 31-годишен мъж, който заболява август 2021 г. с водещи фебрилен, диспептичен и иктерен синдроми на фона на коморбидности от артериална хипертония и обезитас (ИТМ ≥ 40 кг/м2). При постъпването във Военномедицинска академия–София е в прекоматозно състояние. При етиологичната диагностика се установи Plasmodium falciparum, с паразитемия тип „звездно небе“. Терапията включи използването на няколко медикамента: Atovaquone / Proguanil Hydrochloride, Artemether, Mefloquine, Pyrimethamine. Пациентът беше изписан с подобрение. Представихме клиничен случай на инфекция с Plasmodium falciparum в условия на COVID-19 пандемия.*

Ключови думи: малария, Plasmodium falciparum, клиничен случай, COVID-19, България

Адрес за кореспонденция: dr.baymakova@gmail.com

PLASMODIUM *FALCIPARUM INFECTION* DURING OF COVID-19 PANDEMIC

Baymakova M.[1], A. Galev[2], Y. Dimova[2], P. Chobanova[2], N. Darvenyashka[2], S. Stoyanova[3], A. Chaushev[3], S. Dakova[3], K. Ramshev[3]

[1] Department of Infectious Diseases, MMA – Sofia

[2] Scientific and Applied Center of Military Epidemiology and Hygiene, MMA – Sofia

[3] Department of Intensive Therapy, MMA – Sofia

Summary: *We present a 31-year-old male who fell ill in August 2021 with leading febrile, dyspeptic and icteric syndrome with comorbidities of hypertension and obesity (BMI ≥ 40 kg/m2). The patient was in a precoma on admission to the Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria. The etiological diagnosis was discovered as Plasmodium falciparum, with parasitemia type “starry sky”. Therapy included the use of several medications/drugs: Atovaquone / Proguanil Hydrochloride, Artemether, Mefloquine, Pyrimethamine. The patient was discharged with improvement. We presented a case report of Plasmodium falciparum infection in a COVID-19 pandemic.*

Key words: malaria, Plasmodium falciparum, case report, COVID-19, Bulgaria

Address for correspondence: dr.baymakova@gmail.com

Въведение

Маларията е паразитна векторно-предавана инфекция, пренасяна от женски комари *Anopheles* [5, 8]. Основните клинични симптоми при тази инфекция са повишена температура (треска), втрисане и други грипоподобни оплаквания [2, 6]. Маларията се причинява най-често от четири патогена [3, 5, 15]: *Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale* и *Plasmodium vivax*. Освен това е известно, че *Plasmodium knowlesi*,