



ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ

ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ
НАУЧНОПРИЛОЖЕН ЦЕНТЪР ПО ВОЕННА ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ХИГИЕНА

Д-р Христиана Момчилова Бацелова

**ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВАРИЦЕЛА-ЗОСТЕР
ИНФЕКЦИЯТА В ПЛОВДИВСКИ РЕГИОН ЗА ПЕРИОДА 2000 - 2019 Г.**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен **”ДОКТОР“**

По научна специалност **„Епидемиология“**

в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,

професионално направление 7.1 Медицина

Научен ръководител професор Андрей Галев, дмн

София, 2023

Списък на използваните съкращения

ГДП- горни дихателни пътища

ИК- Имунизационен календар

ПЕП- Постекспозиционна профилактика

ЦДГ- целодневна детска градина

ЦДЯ- целодневна детска ясла

ХИВ- човешки имунодефицитни вируси

ARIMA- Autoregressive integrated moving average

CDC- Център за контрол и превенция на заболяванията (Centers for Disease Control and Prevention)

FDA- Агенция за контрол на храните и лекарствата на САЩ (U.S Food and Drug Administration)

HAART- антиретровирусна терапия (Highly Active Antiretroviral Therapy)

IFN_β- интерферон бета (Interferon beta)

IFN_α- интерферон алфа (Interferon alfa)

MMRV- морбили-паротит-рубеола-варицела (measles-mumps-rubella-varicella)

NK- клетки естествени убийци (Natural Killer)

VZIG- варицела зостер имуноглобулин (varicella-zoster immunoglobulin)

VZV- варицела зостер вирус (varicella zoster virus)

ZIG- зостер имуноглобулин (zoster immunoglobulin)

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ

6 ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

8

1. Варицела и херпес зостер - обща епидемиологична характеристика.	8
1.1. Кратки исторически данни	9
1.2. Разпространение и значение на варицела и херпес зостер	10
1.3. Случаи на варицела в света и в Европа	10
1.4. Епидемични взривове	14
2. Епидемиологична характеристика на варицела	16
2.1. Етиология - таксономична и вирусологична характеристика	16
2.2. Епидемиологични аспекти на патогенезата	18
2.3. Източник на инфекция	21
2.4. Механизъм, пътища и фактори на предаване на заразата	21
2.5. Възприемчивост и имунитет	22
2.6. Характеристика на епидемичния процес при варицела и херпес зостер	22
2.7. Мерки за превенция и контрол	24
2.7.1. Противоепидемични мерки	24
2.7.2. Специфична имунопрофилактика	25
3. Промени в имунната реактивност при болни с варицела и херпес зостер	39
3.1. Клетъчен вроден имунитет	39
3.2. Придобит имунитет	40
4. Епидемиологично значение на клиничните форми на варицела- зостерната инфекция	41
4.1. Клинични форми с тежко протичане и усложнения	41
4.2. Смъртност	42
4.3. Бременност	43
Обобщение на данните от литературния обзор	44
ГЛАВА II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО	46
1. Цел и задачи	46
2. Материали и методи на проучванията	47
2.1. Обект на изследванията	47
2.2. Единици на наблюдение	47
2.2.1. Технически единици	47

2.2.2 Логически единици	47
2.3. Признаци на наблюдение	48
2.3.1 Факториални	48
2.3.2 Резултативни	48
2.4. Организация и провеждане на проучванията	48
2.4.1 Място на проучване	48
2.4.2 Време на проучването	48
2.5. Методи за събиране на информация	48
2.5.1. Епидемиологичен метод	48
2.5.2. Имунологични методи	48
2.5.3. Социологичен метод	49
2.5.4. Статистически методи	49

ГЛАВА III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

51

1. Епидемиология на варицела в България и регион Пловдив. Ретроспективни проучвания. 51

1.1. Заболяемост от варицела в Пловдивски регион за периода 2000-2018 г. 51

2. Социално-демографска характеристика на болни с варицела зостерна инфекция в Пловдивски регион. 56

2.1. Възрастова структура на проучените болни от варицела. 58

2.2. Разпределение на болните от варицела по пол

58

2.3. Разпределение на болните от варицела по типа населено място 58

2.4. Сезонност 58

2.5. Изход от заболяването 59

2.6. Проучване на случаи с варицела от детски заведения 60

2.7. Епидемиологично проучване на Herpes zoster в Пловдивски регион 63

2.7.1. Разпределение на болните по възраст 63

2.7.2. Разпределение по пол. 64

2.7.3. Разпределение по години и месеци 65

2.7.4. Разпределение по критерий град/село 66

2.7.5. Локализация на херпетичния обрив 66

3. Проспективно епидемиологично проучване относно клиничните форми на варицела. 67

3.1. Клинични форми на протичане на варицелата 67

3.2. Придружаващи заболявания 68

3.3. Болничен престой 69

3.4. Усложнения	69
3.5. Степен на проява на варицелния обрив	74
3.6. Проведено лечение на хоспитализирани пациенти с варицела	74
4. Имунологични изследвания	77
4.1. Сероепидемиологично проучване върху наличието на протективни антитела при медицински персонал от рискови отделения.	77
4.2. Промени в нивото на серумните имуноглобулини А, G и М при болни от варицела.	78
5. Нагласите на медицински специалисти и родители за приложението на ваксината срещу варицела и въвеждането ѝ в имунизационния календар на Р. България.	119
5.1 Нагласата на медицински специалисти относно ваксината срещу варицела	119
5.2. Нагласата на родители относно ваксината срещу варицела	124
5.3. Обсъждане	129
ИЗВОДИ	137
ПРИНОСИ	140
ЛИТЕРАТУРА	141
ПРИЛОЖЕНИЯ	150

Въведение

Първите познания за заболяването варицела са от IX век, когато е започнало разграничаване от вариолата. През 1875 г. експериментално е доказана инфекциозната природа на болестта чрез инокулация на течност от везикули на болен върху доброволци. Вирусната етиология е заподозряна през 1906 г., а през 1911 г. окончателно е приета от медицинската общност.

Връзката между варицела и херпес зостер е предположена още през 1888 г. Днес това се потвърждава от многобройни обективни доказателства – вирусологични, епидемиологични, клинични, лабораторни и други.

Развитието на вирусологията през 20 век допринесе много за изясняване на етиологията и патогенезата при тази инфекция. Натрупана е и значителна по обем информация върху имунологичните реакции на организма след заразяване. Развитието на имунологията и в частност на приложната имунология от последните десетилетия предостави на противоепидемичната практика нови специфични средства за борба срещу заболяването. На тази база се разработват отделните въпроси по профилактиката на варицела-зостерната инфекция в отделните страни и региони.

Настоящият дисертационен труд отразява наблюденията върху протичането на епидемичния процес при инфекцията, предизвикана от варицела зостер вирус за близо 20 годишен период в регион Пловдив. Заедно с това е направен опит да се проследи имунологичния статус на заболелите, като за целта са търсени специфични особености на имунния отговор при различните клинични форми. От тази гледна точка, специално внимание заслужават пациентите с налична пустулизация.

Направените проучвания върху епидемиологията на варицелата в нашата страна допълват познанията ни за това инфекциозно заболяване като чиста антропоноза. Класическата форма е с подчертано детски характер и проявление през студените месеци, когато се наблюдава поява на епидемични взривове в организирани детски колективи. Показателен е високият контагиозен индекс, достигащ до 100 %. Късната форма, предизвикана от активиран латентен вирус, засяга лица след 18 годишна възраст, основно след навършване на 50 години.

Варицела може да доведе до усложнения, тежко протичане и смърт. Заболяването не трябва да се подценява, въпреки ниския леталитет.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Варицела и херпес зостер - обща епидемиологична характеристика.

Варицелата е остро инфекциозно заболяване, причиняващо се от *Varicella-zoster virus*, протичащо с остро начало, повишена температура, умерено увредено общо състояние и циклично развиващ се, придружен със сърбеж псевдополиморфен обрив (макули, папули, везикули, крусти). Обривът е разпространен по тялото, лицето и крайниците, задължително по окосмената част на главата и рядко се наблюдава по дланите и стъпалата. Единични обривни елементи се наблюдават и по лигавиците.

Лабораторни критерии за доказване на варицела са:

- Доказване антиген на вируса на варицелата
- Доказване на специфичен антитяло-отговор в серума
- Изолация на вируса
- Доказване на нуклеинова киселина на вируса

Епидемиологични критерии за доказване на варицела са:

- Предаване от човек на човек
- Общ източник на зараза

Класификация на случаите според действащата нормативна уредба:

- Възможен: Всяко лице, което отговаря на клиничните критерии
- Вероятен: Всяко лице, което отговаря на клиничните критерии и наличие на епидемична връзка
- Потвърден: Всяко лице, което отговаря на клиничните и лабораторните критерии
- По време на епидемичен взрив: всяко лице, което отговаря на клиничните критерии и при което съществува епидемична връзка (9).

Херпес зостер е късно реактивирана инфекция, която се характеризира с болезнен, дерматомно-унилатерално разположен херпетиформен обрив (8,102,148). Обикновено е свързана с преболедуване в детска възраст от

варицела. Херпес зостер инфекцията е разпространена по цял свят. Причинява се също от *Varicella-zoster virus* (8). Заболяването засяга най-често възрастни лица и е резултат от реактивацията на варицела зостер вирус, който е в латентна форма в организма на всеки преболедел от варицела (23,96,201).

1.1. Кратки исторически данни

Варицелата е била позната още на Rhzes през IX век, който я разграничава от вариола (8,65). През 1552 г. Giovanni Filippo Ingrassia и Vidus Vidius я описват заедно със заболяването скарлатина под името *Cristalli*. През 1772 г. R. Vogel я определя като самостоятелно заболяване и въвежда термина варицела (8,92,204). През 1875 г. Steiner доказва експериментално инфекциозната й природа чрез инокулация на доброволци с течност от везикула на болен с варицела (8,151). Вирусната етиология на варицелата е заподозряна още в началото на 20-ти век, когато през 1906 г. E. Tyzzer описва характерни клетъчни включвания, а H. Arago (1911) описва елементарни телца, приемайки вирусната етиология. Първото култивиране на вируса върху клетъчни култури извършват A. Тогунова и H. Бронштейн през 1938 г. Още преди това в края на 19-ти век е предположена връзката между варицела и херпес зостер (8,198). През 1888 г. J. von Vokey отбелязва появата на случаи с варицела при лица, били в контакт с болни от херпес зостер (8,151,196,204).

Херпес зостер е познат от древността. Названието зостер произхожда от гръцката дума *zoster* (*zona*), която означава пояс. Още през 1888 г. J. Von Vokey смята, че варицела и херпес зостер се причиняват от един и същи патоген. През 1909 г. той съобщава за 9 случая на варицела, възникнали след контакт с лица с херпес зостер и предполага, че двете заболявания са свързани етиологично (8,65,196,204). През 1921 г. B. Lipschutz описва характерни вътреклетъчни включвания при херпес зостер, а през 1925 г. K. Kundratitz потвърждава изследванията на J. Von Vokey, като възпроизвежда експериментално варицела при здрави лица с материали от везикули от болен с херпес зостер (8,65,107). През 1952 г. T. Weller, S. Tournier и сътрудници (1957) окончателно изолират и изучават вируса на варицела и установяват идентичността на причинителите на варицела и херпес зостер (*Varicella-zoster virus*) (8,151). Така е утвърдена унитарната теория за етиологията на двете заболявания. През 1965 г. E. Норе-Simpson създава „латентната теория“, според която херпес зостер възниква при

възрастни лица, прекарвали в детска възраст варицела, като рецидив на заболяването поради отслабване на хуморалния имунитет (8, 83). Тези данни са потвърдени от Straus и сътрудници през 1984 г. (8).

1.2. Разпространение и значение на варицела и херпес зостер

Варицела е често срещано, силно заразно инфекциозно заболяване, причинено от *Varicella-zoster virus* (56,192).

Варицела и херпес зостер са разпространени по целия свят. В тропическите райони варицела възниква по-често при възрастни, отколкото при деца. Причините за тази разлика в разпределението по възраст не са изяснени.

В районите с умерен климат по света варицела протича с ясна сезонност. Най-висока е заболяемостта през зимата и ранната пролет. В САЩ заболяемостта е най-висока между март и май, а най-ниска между септември и ноември. По-слабо изявена сезонност се съобщава в тропическите райони. Херпес зостер няма сезонност и възниква през цялата година.

1.3 Случаи на варицела в света и в Европа

В превакциналната ера варицелата е била с ендемичен характер в САЩ и на практика всички възрастни са били вече преболедували. Като резултат годишно са боледували около 4 милиона души, което е почти цялата родена кохорта за една година. Най-засегната е била възрастовата група до 15 години (90%). Анализът на тогавашната заболяемост по възрастов показател показва, че от 1 до 4 годишна възраст са били 39% от всички заболели. Предполага се, че това се дължи на ранния контакт с варицела зостер вируса в детските градини. Във възрастта между 5-9 години заболелите деца представляват 38% от общия брой, докато на възрастните над 20 години се пада само 7% от заболелите с варицела (2,151).

Преди въвеждането на ваксина в САЩ, варицелата е била ендемично детско заболяване, което е засягало почти всеки човек. Между 1980 г. и 1990 г. годишната заболяемост е била 15.0 случая/1000 население, което води до 4 милиона заболели на година (152). В превакциналната ера повече от 90% от случаите са при деца под 15 годишна възраст (124).

Варицелата засяга най-вече деца, като в 90% от случаите това настъпва преди навършване на 15 годишна възраст. През 1970 и 1980 години в САЩ най-много случаи са регистрирани във възрастовата група от 5 до 9 години, следвана от възрастта 1 до 4 години (1895).

При отсъствие на ваксина срещу варицела броят на заболялите всяка година е равен на кохортата новородени, като 52-78% от случаите са деца под 6 годишна възраст и 89-95% се разболяват преди да навършат 12 години (56). Моделиране на епидемичния процес при варицела по моделът ARIMA (Autoregressive integrated moving average) у нас е направен за 92 годишен период от Райчева, Кеворкян и Стоилова. Проучването е показало, че е адекватен способ за представяне на тенденцията на разпространение на варицела и е подходящ за прогнозиране на динамиката на заболяването в близко бъдеще с приемлива толерантност към грешки (158).

Преди въвеждане на варицелната ваксина в Канада, 50% от децата заболяват от варицела до петата си годишнина, а 90% до дванадесетата си годишнина. Възрастните в голям процент са преболедували в по-ранна възраст и са имунни към заболяването. Затова заболяемостта сред възрастните е била ниска – около 20 на 100 000 до 30 годишна възраст, 2-5 на 100 000 при лица над 40 години (21).

В Япония варицелата е ендемично-епидемично заболяване с очаквани около 700 000 заболяли всяка година (184).

При отсъствие на рутинна противоварицелна имунизация в Европа се очакват около 5.5 милиона случая на заболяли като 3 милиона ще бъдат деца под 5 години (132).

Около 700 000 случая на варицела се регистрират всяка година във Франция, като 90% от тях са при деца под 10 годишна възраст (60).

Преди въвеждане на противоварицелната ваксина в Испания, която е с население 41 милиона души, годишно повече от 400 000 деца са регистрирани с варицела (211).

Сероепидемиологични проучвания, проведени в 11 страни от Европа, показват, че варицела е детско заболяване. Резултатите доказват, че 90% от

изследваните са били серопозитивни преди 10 годишна възраст. Сероконверсията настъпва на по-малка възраст в северна и западна Европа, сравнено с източна и южна (98).

Варицела зостер вирусът е широко разпространен в Европа и в повечето страни срещата с него се осъществява във възрастта между 2 и 10 години. В някои страни наличие на антитела се открива в по-ранна възраст сравнено с други страни от Европа. Повечето новородени са серопозитивни на варицела зостер вируса поради естествено придобития пасивен имунитет от майката (56).

Серологични проучвания в Европа показват, че антитела срещу варицела зостер вирус се придобиват рано в живота на децата и до 15-19 годишна възраст повечето са серопозитивни (34,143).

Въпреки това има някои различия в средната възраст на инфектиране в различните държави. В южна и източна Европа се наблюдава по-нисък процент на серопозитивни деца, подрастващи и юноши в сравнение със северна и западна (34,63,107,109,112,143,163,176,179,186,210).

Страни като Белгия и Нидерландия съобщават за по-висока сероконверсия сред деца под 4 години сравнено с другите държави от Европа. Ранното заразяване с варицела става при постъпване на децата още от третия месец след раждане в ясли (131,143).

Проучвания в някои други страни показват, че повече от 5% от лицата на възраст 20-29 години са били серонегативни в Италия, Ирландия, Испания, Англия и Уелс (34,143,163).

Италия е страната с най-много възприемчиви жени в детеродна възраст. Серологично проучване на антитела срещу варицела в Холандия доказва 100% серопозитивни жени в детеродна възраст, работещи в детски градини. В същото време проучванията сред други жени с различна професия е 94% (98). В България също голям процент от жените в детеродна възраст притежават антитела срещу VZV (11).

Повечето новородени деца са серопозитивни на варицела зостер вирус поради естествено придобития пасивен имунитет (56).

Средната продължителност на протекцията на антителата от майката срещу варицела зостер вирус е 3-4 месеца при новородените. В Белгия 98% от родилките са серопозитивни. На първия месец от раждането 87% от новородените имат майчини антитела срещу варицела зостер вирус, 59% на третия месец, а на 9 месец никое от децата нямат вече антитела (98).

Според други проучвания в месеците след раждането процентът на протективните антитела срещу варицела зостер вирус драстично намалява до под 10% между шестия и деветия месец, за да достигне най-ниски нива около дванадесетия месец (18,49,150,179).

Медицинските лица са в условия на по-висок риск за контакт с варицела зостер вируса поради характера на тяхната работа. Варицелата сред медицински служители може да доведе до нозокомиална инфекция сред възприемчиви пациенти, като при имунокомпрометирани и бременни жени може да протече много тежко (56).

Седем проучвания сред медицински лица и студенти по медицина доказват наличие на антитела срещу варицела зостер вирус. Сероконверсията при тези две категории е била относително висока – от 87,8% до 99,6% (28,61,62,160,180,190,206).

Медицинските лица под 26 години се оказват два пъти по-вероятно да бъдат възприемчиви към варицела зостер вируса от тези над 40 години (12,2% срещу 6,6%) (62).

Според направени изследвания при бременни жени по-малко от 5% са серонегативни за антитела срещу варицела зостер вирус (46,48). От друга страна испанско проучване показва, че 12% от бременни жени на възраст 29-35 години са серонегативни, а в Италия процентът на възприемчивите жени от 15 до 49 години е 10,6% (80).

Проучвания от европейски страни показват честота на хоспитализация поради варицела от 1.9 до 5.8 на 100 000 население (35,36,37,38,66). Като цяло честотата намалява с възрастта във всичките проучени европейски страни (81,181). Варицелата продължава да е предимно детско заболяване и най-големият брой хоспитализирани лица кореспондира с най-засегнатата възраст от болестта (56).

Най-висока честота на хоспитализации е отчетена във възрастовата група от 0 до 12 месеца със стойности от 23 до 172 на 100 000 население (33,39,49,51,71,72,81,82,122). Според проучване, проведено в Испания, 58,4% от хоспитализациите са при деца под 10 годишна възраст (172). В Обединеното кралство 70% са при деца под 15 години (40).

Херпес зостер е заболяване, което е разпространено в цял свят. От очакваните 1 милион случаи на херпес зостер всяка година в САЩ около 50% възникват при лица на възраст над 50 години (146,201). Между 10% и 20% от населението на САЩ ще развие заболяването през живота си, както и 50% от хората достигнали до 85 годишна възраст (106,201). Заболяемостта от херпес зостер драматично нараства от 1.1 и 2.9 на 1000 души на възраст под 50 години до 4.6 и 6.9 на 1000 души съответно във възрастовите групи 50-59 и 60-69 години. Най-висока е заболяемостта във възрастовите групи 70-79 и над 80 години - респективно 9.5 и 10.9 на 1000 души (3,99,201).

1.4 Епидемични взривове

Взривове от варицела са често съобщавани в страни като Индия, където ваксината не е част от имунизационния календар. Възникнали в училища, казарми и други институции, те могат да бъдат сериозни (47). През 2012 година се описва взрив от варицела сред студенти в сестринско училище в Индия. При възникване на заболяването в кампуса, от 156 студенти 67 са били преболеждали в миналото, 25 са били ваксинирани, а 64 са били възприемчиви към VZV. Заболяват 8 студенти от женски пол на възраст от 18-22 години. Разпространението на варицела е било предотвратено с приложение на ваксината на контактните в рамките на 3 до 5 дни след контакта. Ефективността на постекспозиционната профилактика е около 90% (47).

Ваксината срещу варицела е въведена в Германия през 2004 година в имунизационния календар. За периода 2008-2009 са описани взривове от варицела в 7 детски градини в Берлин и Постдам. От 1084 деца на средна възраст 4,1 години 154 заболяват. Обхватът на противоварицелната ваксина е бил различен в седемте дневни центрове. При най-високия обхват от 81% заболелите са най-малко – 7 деца от 158 в детското заведение (127).

Във военен център в северен Пакистан възниква взрив от варицела през 2007 година. Хоспитализирани са 102 души. Възрастта на болелите е варирала между 16 и 35 години. От пациентите 75 са били млади мъже, а 27 са от административния персонал (58).

През 2003 година в Австралия съобщават за свързани случаи на варицела в тяхната система за лица лишени от свобода. Регистрират се и се доказват 5 заболявания. Първите трима се заразяват с VZV в залата за свиждания. Лишените от свобода контактуват с посетителите на маси без прегради. Помещението може да побира повече от 100 души. Първите трима с варицела са стояли близо един до друг и в съседство с тях се е намирало дете посетител, което няколко дни след визитата, се разболява от варицела. Ден преди клиничната изява единият от затворниците е транспортиран заедно с други затворници до залата на съда. Двама от контактните изявяват клиника на варицела 12 дни по-късно (137).

Училищно тържество на 25 октомври 2013 година в Китай води до 26 заболявания от варицела за период от 50 дни. На 24.10.2013 година вечерта 14 годишно момче е с обрив, характерен за заболяването. Детето е било ваксинирано срещу варицела преди 10,5 години (05.03.2002 г.). На следващия ден момчето присъства с още 190 деца на училищно тържество. От общо 191 деца 42 са били неваксинирани преди взрива, а 149 са били ваксинирани с една доза преди взрива. Дванадесет дни след първия случай започва кампания за пост експозиционна профилактика с живата противоварицелна ваксина на контактните. От неваксинираните 42 деца - 5 заболяват преди ПЕП, 27 отказват да бъдат ваксинирани и 4 се разболяват. Десет получават една доза Varivax и нито едно дете не заболява. От ваксинираните с една доза 6 заболяват преди ПЕП, 88 отказват ваксината и 9 заболяват. 55 деца получават втора доза Varivax и само 3 изявяват клиника на варицела, но с много по-леко протичане, отколкото неваксинираните. Проучването доказва ефективността на ваксината срещу варицела, приложена дори 12 дни след контакта (154).

2. Епидемиологична характеристика на варицела

2.1 Етиология - таксономична и вирусологична характеристика

Причинителят на варицела и херпес зостер е един и същ вирус – Human herpesvirus 3 (HHV3), Varicella zoster virus, VZV или Varicellovirus, принадлежащ към рода Varicellovirus, подсемейство Alphaherpesvirinae, семейство Herpesviridae.

През 1952 г. T. Weller, S. Tournier и сътрудници (1957) окончателно изолират и изучават вируса на варицела и установяват идентичността на причинителите на варицела и херпес зостер (Varicella-zoster virus).

По морфология, структура, химичен състав и биологични свойства вирусът Varicella zoster не се отличава от останалите вируси на подсемейство Alphaherpesvirinae.

Съвременната класификация разделя сем. Herpesviridae на три подсемейства: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae и Gammaherpesvirinae. Те включват седем рода херпесни вируси, от които на този етап четири играят важна роля в патологията на човека. Класификацията им е представена в табл. 1.

Herpesviridae са ДНК вируси с големина 180-250 nm. Нуклеокапсидът е изграден от 162 капсомера, подредени в икосаедър с хексагонална форма при напречен разрез и канал по дългата им ос. Нуклеокапсидът е обвит с липопротеидна обвивка с шипчета (пепломери) на повърхността. Репликацията на тези вируси е сложен процес и протича в ядрото на засегнатата клетка.

Вирусните щамове, изолирани от болни с варицела и херпес зостер, имунологично (в антигенно отношение) са неразличими.

Първото култивиране на вируса върху клетъчни култури извършват А. Тогунова и Н. Бронштейн през 1983 г. Успоредно с тези проучвания, още в края на 19 в. е предложена връзката между варицела и херпес зостер (8).

Табл.1 Семейство *Herpesviridae*

Подсемейство	Род	Вид	Заболявания при човека
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Human herpes virus 1 (Herpes simplex virus 1, HSV 1)	Инфекции на орофаринкса, очите, кожата, гениталиите, генерализирана инфекция, тежки и летални енцефалити
	Varicellovirus	Human herpes virus 2 (Herpes simplex virus 2, HSV 2)	Първична генитална инфекция
		Human herpes virus 3 (Varicella zoster virus, VZV, Varicela-herpes virus)	Варицела Херпес зостер
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Human herpes virus 5 (Human cytomegalovirus 5, HCMV)	Жълтеница, хепатоспленомегалия, мозъчни увреждания
	Roseolovirus	Human herpes virus 6, (HHV 6), Human B-cell lymphotropic virus, HBLV)	Шеста болест, roseola infantum , exanthema subitum
	Roseolavirus	Human herpes virus 7 (HHV 7)	Exanthema subitum, lichenruber planus, мононуклеозоподобен синдром, ехантема при ХИВ

Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Human herpes virus 4 (Epstein-Barr virus, EBV)	Инфекциозна мононуклеоза Бъркит-лимфома Назофарингиален карцином
--------------------	-------------------	--	--

Издържливостта на причинителя на варицела във външна среда е незначителна. Този биопатоген бързо загива при стайна температура. Физичните и химичните фактори също го инактивират бързо (8).

2.2. Епидемиологични аспекти на патогенезата

Варицелният вирус попада по въздушно-капков механизъм в епителните клетки на лигавицата на горни дихателни пътища и конюнктивата (8). Следователно, входни врати са лигавиците на горните дихателни пътища и конюнктивите. На мястото на проникване се осъществява вирусна репликация и първична вiremия, която завършва с вторична вирусна репликация в органите. Следват няколко нови вiremични вълни с дифузна вирусна инвазия в капилярните ендотелни клетки и епидермиса (165). След първичната репликация в тях той прониква в кръвта и се разсейва във вътрешните органи (черен дроб, слезка, бъбреци и пр.), но с предпочитане засяга кожата, белите дробове и централна нервна система (8). Вирусите достигат до кожата, лигавиците на храносмилателния тракт, половите органи, конюнктивите (165). Въпреки силния имунен отговор на организма, вирусът бързо се разпространява. Инфектираните Т-клетки транспортират вируса до дермалните фибробласти и кератиноцитите, което предизвиква характерните варицелни везикули (126). В епидермиса се развива възпалителен процес, изявен с хиперемия, серозен оток, балонна дегенерация, отслояване на епидермалните клетки и везикулозен обрив. Повтарящите се вiremични вълни предизвикват нови генерации варицелни обривни единици. В белите дробове варицелният вирус предизвиква пневмопатия, а в ЦНС - възпалителни промени с перивазална инфилтрация и демиелинизация, често по типа на варицелен церебелит. Оздравителният процес се дължи на интерфероногенезата и формирането на специфични антитела (8). По-рядко има висцерална дисеминация на вируса - основно при

имунокомпрометирани пациенти – в белия дроб, сърцето, бъбреците и други органи (165). Намалването на реактивността (анергия) става причина за вторични бактериални инфекции по кожата и в белите дробове.

След преболедуване от варицела се придобива траен имунитет (8). При първа среща с VZV човешкият организъм отговаря с продукция на IgM, IgG и IgA антитела. IgG антителата персистират пожизнено и осигуряват траен имунитет (165). Варицела зостер вирусният специфичен хуморален и клетъчно-медиран имунитет се формира около две седмици от началото на заболяването. При първичната инфекция с варицела зостер вирус по хематогенен път става заразяване на ганглионите още преди появата на обрива (126). Клетъчно-медираният имунен отговор има отношение към тежестта и продължителността на първичната варицелна инфекция (165). След време варицела зостер вирусът може да се реактивира и да доведе до клиника на херпес зостер (8,23,96,99,106,126,146,201). Латентността на варицела зостер вирус е интервалът между първичната инфекция и реактивацията. Всеки и всички човешки ганглии могат да бъдат инфектирани с латентната форма на вируса, а като доказателство се посочва изолирането на варицела зостер вирус ДНК от краниални, цервикални, торакални, лумбални, сакрални и др. ганглии. По време на латентността циркулиращите антитела срещу вируса предпазват от реактивация. CD8 Т-клетки отговарят на VZV- специфични протеини. Когато броят на VZV- специфичните CD8 Т-клетки намалее заради възрастта или имunosупресия (органна трансплантация, онкологични заболявания, ХИВ инфекция), варицела зостер вирусът се реактивира и води до множество сериозни неврологични поражения. При реактивация варицела зостер специфичният клетъчно-медиран имунитет нараства за 1 до 3 седмици след началото на обрива (126).

Основни клинични симптоми

При децата болестта започва най-често с умерено повишена температура, лека хрема и зачервено гърло (8). Началните прояви са общо неразположение, повишена температура, главоболие, анорексия. При тях заболяването може да започне направо с появата на обрив (1). Бързо се появява характерният варицелен обрив по кожата на тялото, лицето, окосмената част на главата и лигавиците на устата и половите органи (8). Обикновено той започва от главата

и тялото и се разпространява центропетално. Много характерна е появата му в окосмената част на главата. Може да има обрив и по дланите и стъпалата, като тази локализация се наблюдава все по-често последните 15 години (193). Първоначално се появяват червени петънца с размери 2-4 мм, като някои от тях за часове до денонощие еволюират в папули и везикули. Мехурчетата са еднокамерни, приличат на капка роса с околоръстно червено поясче. След няколко дни мехурчетата завяхват или се пукат и се покриват с кафеникави крусти (1,8). Всички обривни единици преминават през описаните стадии (1). Характерен е т.нар. псевдополиморфизъм на обрива - наличие на различни ефлоресценции (макули, папули и крусти). Привидното разнообразие се дължи на повторните виремични вълни и незадължителната пълна еволюция на всяка ефлоресценция. Мехурчетата по лигавицата на устата и половите органи се пукат бързо, като образуват язвички с жълтозелено дъно (1,8).

У възрастните варицела протича по-остро и по-тежко, с висока температура, силно главоболие, изразени мускулни болки и много обилен обрив, съпътстван с мъчителен сърбеж. Крустите отпадат към края на 2-3-тата седмица от заболяването, като кожата е с лека депигментация без образуване на ръбци (8).

Според тежестта на протичане клиничните форми биват – лека, средно тежка, тежка и мълнионосна, а според характера на обрива - рудиментарна, булозна, пустулозна, хеморагична и гангренозна (8).

Херпес зостер започва с продромална радикулерна болка и парестезия или лимфаденопатия, като след 72 часа (8,201) до 2 седмици се появява кожният обрив (201). В засегнатия дерматом едностранно възниква еритемна макулозна ерупция, която се покрива с „гроздове“ от везикули (8). Болката е описвана от пациентите като остра пробощаща, изгаряща, пулсираща болка (201,209). Болните могат да усещат кожно абдоминално гъделичкане или сърбеж (103). В следващите етапи везикулите стават пустули, покриват се с крусти и накрая епителизират, оставяйки цикатрикси на мястото на преминалия патологичен процес (8). При повечето пациенти се наблюдава торакално разпространение на зостерният обрив (14,201,209). Най-често обривът се появява проксимално, а после се разпространява дистално по протежението на засегнатия дерматом. Първоначално лезиите се появяват като еритематозни папули, които се

превръщат във везикули за 12 до 24 часа. Нови лезии се появяват след не повече от 3 до 7 дни, а продължителността на обрива зависи от възрастта (по-дълго при напредване на възрастта) и от локализацията (по-бързо преминава обривът по лицето) (103,201,209). Вирусът персистира в лезиите за не повече от няколко дни (209). При 37% от случаите в други участъци на кожата се наблюдават единични лезии (8). В 10% до 15% от случаите херпес зостер засяга тригеминалния нерв (157), което довежда до болезнен обрив по челото, периокуларната зона и носа (77).

2.3. Източник на инфекция

Варицелата е антропоноза. Единствен източник на инфекция е човек болен от варицела или херпес зостер (8,151,192). Болният от варицела е заразен последните 1-2 дни от инкубационния период и през времетраенето на заболяването, в повечето случаи около 5-6 дни от началото на обрива. Вирусите се съдържат в обривните единици по кожата, но основно епидемиологично значение имат вирусите в енантема по лигавицата на горни дихателни пътища. Вирусите се съдържат също така и във везикулите при херпес зостер. Най-общо, заразителността на болния продължава от последните 2 дни преди първите симптоми до покриване с корусти на всички обривни единици, до 9 дни (8,192). Инкубационният период е от 10 до 21 дни, най-често 14-16 дни (104,151,193,198). Болният от херпес зостер може да бъде източник на инфекция като за спорадични случаи, така и за епидемии в детски заведения (8).

2.4. Механизъм, пътища и фактори на предаване на заразата

Основен механизъм на предаване на варицелата е въздушно-капков, с фактор на предаване въздух. Обуславя се от мацерацията и разкъсването на мехурчетата по лигавицата на горни дихателни пътища, при което при говор, издишване, кихане, кашляне, плач и др. вирусът се отделя във въздуха. Вирусът преминава във въздуха както със средните капчици и пръски (капчици на Флюге), така и с дребните капчици, които обуславят аерозолната фаза на пребиваване на биопатогена във въздуха (капчици на Уелс). Заразяване на човек се осъществява при вдишване на въздух, съдържащ вируса на варицела (8,104,151,198). Варицелата е изключително контагиозна инфекция, която обуславя заразяването на околните лица дори и при ефимерен контакт с болния.

(8,47,137,154,192,198). Вирусът на варицела може да проникне както чрез ГДП, така и чрез конюнктивата (151).

Механизмът може да се осъществява и при директен контакт с везикули при острия стадий на обрива при варицела и херпес зостер (151).

Освен по въздушно-капков път заразяването при варицела се осъществява и по контактно-битов път, при контакт със съдържимото от разкъсаните везикули на болни от херпес зостер.

При заболяване на неимунни бременни се осъществява вертикална трансмисия на вируса и заразяване на фетуса или новороденото (8).

2.5. Възприемчивост и имунитет

Възприемчивостта на човека към варицела е всеобща. Контагиозният индекс е над 90%. (8) При контактните лица на варицела в дома или колектива варицела възниква между 61% и 100% (22,27,95,162,198).

След преболедуване от варицела се придобива траен имунитет (8,198). При първичната инфекция с варицела зостер вирус по хематогенен път става заразяването на ганглионите още преди появата на обрива (127). След време варицела зостер вирусът може да се реактивира и да доведе до клиника на херпес зостер (8,23,96,99,106,126,146,201). Повторна изява на варицела е изключителна рядкост и е характерна за имунокомпрометирани лица (22,27,95,162,198).

При реактивация варицела зостер специфичният клетъчно-медиран имунитет нараства за 1 до 3 седмици след началото на обрива (126). Контактът с болни от варицела действа като бустер за имунитета на вече преболедевалите и предпазва от херпес зостер (41).

2.6 Характеристика на епидемичния процес при варицела и херпес зостер

По-важни характерни черти на епидемичния процес при варицела и херпес зостер са следните:

- Демографска ендемичност. Обуславя се от непрекъснатото натрупване на възприемчиво население (при раждания - новородени

деца) и непрекъснато поддържане на заразното начало със спорадични случаи.

- Цикличност - тя се обуславя от демографската ендемичност на варицелата, при която спорадичната заболяемост преминава в епидемични вълни при натрупване на достатъчно възприемчиви индивиди – средно през 5 години. Циклите биват малки – през 2-7 години, и големи - през 20-22 години (8). В преваксиналната ера в САЩ, както и в много други страни, варицела е била с ендемичен характер и на практика всички възрастни са били вече преболедали. Като резултат годишно заболяемите са били около 4 милиона души, което е почти цялата родена кохорта (151).

Заболяемостта при херпес зостер е в тясна зависимост от тази на варицела (8). При циркулиране на варицела зостер вирусът в обществото се намалява реактивацията му сред преболедалите от варицела (41,67,68). Елиминирането на варицела в страна с размерите на САЩ ще доведе за 50 години до 21 млн. случаи на херпес зостер (41).

Форми на епидемичния процес. Варицелата се разпространява спорадично и епидемично във вид на неголеми епидемии, които се ограничават в детски колективи, жилищни квартали, семейства. В периода между две епидемии се регистрират спорадични случаи. Поради дългия инкубационен период в детски градини се наблюдават непрекъснато следващи едно след друго заболявания до изчерпване на възприемчивите лица.

Херпес зостер се разпространява спорадично.

Възрастово разпределение. Варицела е детска болест. Най-често боледуват деца на възраст от 2 до 6 години. До 15 годишна възраст преболеват до 98 % от населението. Петкова и колектив чрез проспективно сероепидемиологично проучване в гр. Плевен доказват, че само 7,7% от жените детеродна възраст в плевенски регион са възприемчиви на варицела зостер вирус (149).

Наблюденията показват, че две трети от случаите на херпес зостер са при лица на възраст над 50 години (8,94).

По-често от херпес зостер боледуват жените (57,94). Според проучване в България на Петкова и Дойчинова един от основните рискови фактори за развитие на HZ женският пол (12).

Неконтролируемост на инфекцията в редица страни - дължи се на лесното предаване, високата възприемчивост и липсата на специфична имунопрофилактика.

Сезонността е зимно-пролетна. Съществуват социална (есенен подем на заболяемостта) и биологична (подем в края на зимата и началото на пролетта) сезонност.

Херпес зостер се среща по-често през пролетта и есента (8).

2.7 Мерки за превенция и контрол

2.7.1 Противоепидемични мерки

Мерки спрямо болните

- Болните се изолират и лекуват по домовете си до преминаване на острите явления, завяхване на всички обривни единици и образуване на корички.
- На хоспитализация подлежат само болните с усложнения и тези от организирани колективи при липса на условия за изолация на място или в дома.
- При поява на повторни заболявания в закрити детски колективи децата могат да бъдат изолирани в самите детски заведения при условие, че са засегнати всички групи и за болните може да се осигури отделно подходящо помещение.

Мерки спрямо здравите контактни

- Неболедували контактни лица от предучилищна възраст, непосещаващи детско заведение, се поставят под медицинско наблюдение за 21 дни.

- Неболедували контактни деца, посещаващи детско заведение, но с контакт извън него, се спират от детското заведение за 21 дни, ако в него няма заболяване.
- При точно установена дата на контакта ограничението се налага само за периода от 11-ия до 21-ия ден.
- При установяване на болен от варицела в детско заведение контактните деца се поставят под медицинско наблюдение в продължение на 21 дни, като за същия период в групата не се приемат нови, неболедували от варицела деца.
- Контактните на болни от херпес зостер деца от предучилищна възраст при контакт извън детското заведение се спират в продължение на 21 дни от посещение на детското заведение, ако в него няма болни от варицела.

Мерки спрямо външната среда

Дезинфекция не се провежда. Извършва се влажно почистване и проветряване (15,16).

2.7.2. Специфична имунопрофилактика

През 1974 година в Университета в Осака професор Такахаши и колектив създават атенюиран щам на *Varicella zoster virus*, годен за производство на ваксина. Този щам, наречен ОКА, се използва за производството на ваксини, които са лицензирани за приложение в Япония, Европа, САЩ и по-голямата част от света (56,182,183). За първи път в някои страни от Европа подобна ваксина е лицензирана за приложение сред високо рискови групи деца през 1984 г., в Япония през 1987 г. и в Корея през 1988 г. (152). Този тип ваксина е лицензирана за масово приложение при здрави деца през 1989 г. в Япония и Корея, в САЩ, Швеция и Германия през 1995 г. и през 1998 г. в Канада (17,152).

Щам Ока е бил изолиран през 1972 г. от 3 годишно японско момче по време на неговото заболяване от варицела. Изолатът е преминал 11 пъти в човешки ембрионални фибробласти от бял дроб на 34⁰С, 12 пъти през фибробластни клетки на морски свинчета при 37⁰С и 7 до 8 пъти през MRC-5 клетки при 37⁰С. Атенюираният вирус съдържа 1500 до 5000 единици (PFUs) (69,182). Ваксината

е била изпитвана в Япония сред 71 хоспитализирани деца за предотвратяване на потенциален вътреболничен взрив. Нито едно от децата не се разболява и ваксината се доказва като имуногенна и безопасна (182).

В САЩ са лицензирани моно и комбинирани живи ваксини за превенция на варицела. С един антиген - VARIVAX, Merk&Co.,Inc., Whitehouse Station, New Jersey и комбинирана ваксина MMRV- ProQuad, Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey. И двете ваксини съдържат идентичен жив Ока щам, изолиран в Япония през 1972 г.

През 1995 г. е лицензирана моноваксината срещу варицела, която съдържа минимум 1 350 PFUs на Ока варицела зостер вирус във всяка доза от 0,5 мл. В състава на всяка доза влизат също 12,5 мг. хидролизиран желатин, следи от неомицин и фетален волски серум, 25 мг. захароза и следи от MRC-5 клетки, включително ДНК и протеин. Моноваксината не съдържа консерванти. От 1995 г. в САЩ са ваксинирани повече от 50 млн. лица, като нежеланите странични реакции са били изключително редки (152).

През 2005 г. в САЩ е регистрирана комбинираната ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела. Титрите на антигените срещу четирите заболявания са идентични. В MMRV се съдържа по-висок титър, отколкото в моноваксината срещу варицела - 3,99 log₁₀ PFUs, сравнено с 3,13 log₁₀ PFUs във всяка доза 0,5 мл от съответната ваксина. Останалите съставки са едни и същи (152). Клиничните проучвания на моноваксината още преди нейното лицензиране показват висока ефективност. Ваксинирани са с една доза моно противоварицелна ваксина лица на възраст 12 месеца - 17 години. Между 4-тата и 6-тата седмица при 97% от ваксинираните 6 889 деца на възраст 1-12 години се наблюдава сероконверсия (134). Сред изследваните деца на възраст 12-15 месеца конверсията е била 98%, във възрастта 5-12 години – 95% (207). При подрастващите от 13 до 17 годишна възраст сероконверсията е сравнително пониска – 79% при приложена само една доза от противоварицелна варицелната ваксина (138). Клинично проучване на здрави деца, ваксинирани с една и две дози от живата моновалентна ваксина срещу варицела доказва, че втората доза подобрява имунологичния отговор, което корелира с подобрена протекция. Двете дози са приложени с интервал от 3 месеца (117). Друго проучване доказва имуногенността на две дози противоварицелна ваксина, приложени с интервал

4-6 години. Още на 7-10 ден от втората доза титърът на протективните антитела нараства от 25,7 (GMT) на 143,6 (GMT). При 60% от изследваните титърът нараства четирикратно, а при 17% нараства поне двукратно (199).

В Европа са лицензирани две моновалентни и две комбинирани ваксини срещу варицела, произведени с Ока щам. Търговските имена на моно ваксините са Varivax (ОКА/Merck) и Varilrix (ОКА/RIT), в чийто състав има не по-малко от 1350 и 2000 PFU, респективно във всяка доза. За улеснение при въвеждане на рутинна противоварицелна ваксинация сред населението по света са произведени две комбинирани ваксини срещу морбили, паротит, рубеола и варицела - (ОКА/Merck) и Priorix Tetra (ОКА/RIT). След направените проучвания се налага в Priorix Tetra да нарасне компонентът срещу паротит, докато този срещу варицела остава същият като при Varilrix. За разлика от ProQuad, в която ваксина състава се променя на поне 9900 PFU, а във Varivax е поне 1350 PFU във всяка една доза. Останалите съставки са идентични в двете комбинирани ваксини (56). В България е регистрирана ваксината Varivax (ОКА/Merck) през 2019 г. СЗО тежкото протичане и смъртността, свързани с варицела, са ниски сравнено с другите ваксинопредотвратими заболявания като морбили, коклюш, ротавирусен гастроентерит и инвазивна пневмококова болест, но въвеждането на ваксина срещу варицела доказано намалява заболяемостта и смъртността, особено сред рисковите групи.

Преди различните държави да решат да въведат варицелната ваксина като рутинна е необходим адекватен надзор на заболяването, който да продължи и след това. Държавите, които въвеждат масова имунизация трябва да предвидят финансиране за повече от 80% обхват на таргетните групи. Обхват на ваксината под 80% ще доведе до промяна на засяганите възрастови групи (ще боледуват по-възрастните), което би увеличило заболяемостта и смъртността при съответните възрасти, въпреки цялостното понижение. Въвеждане на варицелна ваксина в имунизационните календари налага обмисляне за въвеждане и на ваксина срещу херпес зостер.

СЗО препоръчва въвеждане на първата имунизационна доза на 12-18 месечна възраст. Броят на дозите зависи от целите на ваксинационната програма. Една имунизационна доза е достатъчна да редуцира смъртността и тежкото протичане при варицела, но не и да предпази от взривове. При

приложени две имунизационни дози ефективността е много по-голяма и се препоръчва за държави, чиято цел е да започнат с понижаване на смъртността и тежкото протичане и да стигнат до намаляване на заболяемостта и взривовете. Минималният интервал между две дози е от 4 седмици до 4 месеца.

Може да се избира между моно и комбинираната MMRV ваксини, като се взимат предвид ефективността и безопасността. Рискът от фебрилен гърч (припадък) е по-висок при първата доза на комбинираната MMRV, но не и при втората, когато на 12-18 месеца е поставена MMRV.

В страни, в които е най-засегната възрастта над 15 години, се препоръчва приложение на две ваксинални дози на подрастващи и възрастни без история за преболедуване от варицела.

Като всяка жива ваксина и противоварицелната не се препоръчва на лица с вроден или придобит имунен дефицит. Въпреки това би могло да се приложат две дози при имунокомпрометирани лица, тъй като варицела протича все по-тежко при тях. Състоянието на тези лица подлежи на строга преценка и тяхното ваксиниране се извършва в болнични заведения с налични специфични антивирусни препарати за лечение на варицела. MMRV няма клинични проучвания сред имунокомпрометирани лица (107).

Клинично проучване в Мексико при 100 деца (67 имунокомпрометирани и 33 здрави) на възраст 5-13 годишна възраст показва възможността без сериозни странични реакции да бъдат ваксинирани освен здрави и имунокомпрометирани деца. Двадесет и пет деца са били с тумори, 18 с лимфобластна левкемия, 17 с хронична бъбречна недостатъчност и 7 с хроничен хепатит и цироза. След първата ваксинална доза 53,7% от имунокомпрометираните деца и 66% от здравите деца изграждат протективни антитела. След втората доза сероконверсия се наблюдава при 92,8% от имунокомпрометираните, които след първата не изграждат антитела. Сероконверсията при здравите и имунокомпрометираните деца е била идентична (141).

При клинично стабилни деца или възрастни с ХИВ инфекция трябва да се прилагат две дози противоварицелна ваксина при нива на CD4+ T- клетки $\geq 15\%$, включително и тези приемащи антиретровирусна терапия (HAART). Ваксината не е тествана сред лица със CD4+ T- клетки $< 15\%$ или такива, които не са

клинично и имунологично стабилни и не трябва да бъде прилагана в такива случаи. Пациенти с остра лимфоцитна левкемия и тумори, които успешно са преминали химиотерапия, могат да бъдат ваксинирани три месеца след завършване на химиотерапията. Консултация с тесни специалисти е необходима при лица, приемащи имуносупресиращи лекарства. Ваксината може да бъде безопасно прилагана при пациенти с хипогамаглобулинемия и агамаглобулинемия. Но не трябва да се ваксинират лица с дефекти в продукцията на антитела и клетъчния имунитет. Изключения правят горе описаните – ХИВ, остра лимфоцитна левкемия и тумори.

Възприемчивите близки контактни на имунокомпрометирани лица като преждевременно родени, деца с левкемия или тумори, трябва да бъдат ваксинирани с две дози от противоварицелната ваксина с минимум интервал от 4-8 седмици.

Пост експозиционна профилактика се извършва до 5 ден от контакта с варицела зостер вирус. Противоварицелната ваксина не се прилага на бременни. Четири седмици след приложение трябва да се избягва забременяване. Въпреки това, сред случайно ваксинирани бременни жени, до сега не са наблюдавани случаи на вроден варицелен синдром. Случайно проведена имунизация по време на бременност не е индикация за нейното прекъсване. Възприемчивите жени в детородна възраст трябва да бъдат профилактирани, за да се избегне варицела по време на бременност.

Противоварицелната ваксина може да бъде прилагана едновременно с други ваксини, включени в имунизационния календар. Освен, ако не е приложена заедно с друга жива ваксина срещу морбили; морбили и рубеола; морбили, паротит и рубеола, интервалът трябва да е минимум 28 дни (191).

Протективната ефективност на ваксината срещу варицела многократно е била доказвана при различни рандомизирани клинични проучвания сред здрави деца (74,75,115,117). Първите клинични проучвания, при които се прилагат противоварицелни ваксини с различна концентрация на живи вируси, доказват ефективна протекция при здрави, серонегативни деца от 72 до 100% след само една ваксинална доза (194,200). Последвали тестове сравняват ефективността след една доза и след две дози ваксини и двете с ОКА/Merck и ОКА/RIT щамове

(74,75,117). В проучване с моновалентна OKA/Merck щам ваксиналната ефективност срещу варицела след 10 годишен период на наблюдение бива 94% при една доза и 98% при две дози (117). Контролирано, рандомизирано проучване на двегодишни деца за период от 35 месеца, ваксинирани с моновалентна ваксина OKA/RIT щамове, доказва ефективност срещу средно тежка и тежка форма на варицела 90,7% след една доза и 99,5% след две дози (74,76).

Имуногенността на варицелната ваксина е оценена при деца, подрастващи и лица в риск при многобройни клинични проучвания с различни схеми на приложение и начини на въвеждане на ваксината. След първата ваксинална доза от моновалентна или MMRV при серонегативни деца на 2 години, нивата на сероконверсия са 85-100% (48,73,170,171,177,205,207).

Ефикасността и имуногенността на моно и комбинираната ваксини са потвърдени с контролирани клинични проучвания. Тяхното приложение предпазва от варицела. По-висока сероконверсия предизвиква приложението на две дози, сравнено с една доза. Няма съществени разлики дали двете дози ще бъдат приложени с 6-12 седмици интервал или с 3-6 години интервал (56).

Клинично проучване сравнява поствакциналните реакции и нежеланите странични реакции след приложение на моно и комбинирана ваксини срещу варицела. Деца на възраст 12 месеца са наблюдавани за повече от 42 дни след ваксиниране. Като цяло ваксините са били добре поносими от децата, както след първата, така и след втората доза. Най-често наблюдаваните поствакцинални реакции са били болка, зачервяване на мястото на убождане и варицелоподобен обрив, който бързо преминавал. Обща поствакцинална реакция от страна на организма най-често е била повишената температура. При моновалентната ваксина не са наблюдавани нежелани странични реакции. Сериозни поствакцинални усложнения след приложение на MMRV са били фебрилен гърч, уртикариална алергична реакция, кашлица и бронхиолит. Всички деца се възстановяват напълно (115). Тези странични реакции не се различават от страничните реакции след приложение на MMR ваксината заедно с моноваксината срещу варицела. Очаквано реакциите на мястото на убождане статистически са по-малко при приложение на MMRV, сравнено с едновременното приложение на варицелната ваксина и MMR (56).

Постмаркетинговият опит с моно ваксината против варицела и MMRV като цяло потвърждават безопасността, доказана с клиничните проучвания. Във всички възрастови групи са били наблюдавани редки случаи на нежелани странични реакции (64). За периода 1995-2005 в САЩ са доказани 2,6 сериозни постваксинални усложнения на 100 000 приложени дози от ваксината ОКА/Merck. Сред ваксинирани деца се наблюдават статистически повече постваксинални усложнения при приложението на моно ваксината едновременно с други ваксини, отколкото приложена самостоятелно. Тежки постваксинални реакции са били дисеминирана варицела, пирексия, конвулси и херпес зостер (46).

Ваксиналният щам може да причини тежка и дори смъртоносна варицела при някои имунокомпрометирани лица. Въпреки това рискът варицелният щам да бъде отделян от здрави лица и да зарази контактните, е много нисък. При 55 милиона приложени дози VARIVAX отделянето на ваксиналния щам от имунокомпетентно лице след ваксиниране са документирани само 5 случая, довели до 6 заболели от варицела. Случаите са доказани с PCR изследване (133).

Съобщените случаи на херпес зостер след варицелна ваксинация са проучени и лабораторните тестове показват, че могат да се дължат както на ваксиналния щам, така и на див варицелен вирус (78,169).

Краткотрайна температура и морбилоподобен обрив значително по-често се наблюдава след MMRV, сравнено с MMR+V (116). Най-голям риск при приложение на MMRV е фебрилният гърч. Постмаркетингови проучвания доказват, че при MMRV ваксината фебрилен гърч може да се случи на 5-12 ден след ваксинирането. При деца на възраст 12-23 месеца рискът е два пъти по-висок след MMRV, отколкото след MMR+V, като фебрилен гърч може да се наблюдава на 7-10 ден (100,110,172). На 2300 приложени дози MMRV се наблюдава фебрилен гърч (110).

В САЩ схемите на приложение на ваксината срещу варицела са следните:

Рутинна детска ваксинация с 2 дози:

- Първа доза на 12-15 месечна възраст
- Втора доза на 4-6 годишна възраст

- По епидемиологични показания втората доза може да бъде поставена по-рано с интервал минимум 3 месеца след първата доза.

Лица над 13 годишна възраст:

- Лица над 13 годишна възраст би трябвало да бъдат ваксинирани с две дози с 4-8 седмици интервал.
- Всички юноши и възрастни, които не са боледували от варицела, би трябвало да бъдат ваксинирани.
- Лица с повишен риск да предадат варицела на рискови групи за тежко протичане, които е важно да бъдат ваксинирани са:
 - лица, контактни на рискови групи за тежки усложнения (медицински персонал и контактни в дома на имунокомпрометирани лица)
 - лица, работещи на места, където варицела зостер вирус се разпространява най-често (учители, персонал в детски градини и училища)
 - жени в детородна възраст, които не са бременни
 - юноши и възрастни, живеещи с малки деца

Лица с ХИВ:

ХИВ инфектирани деца трябва да бъдат ваксинирани с две дози при CD4+ Т-лимфоцити $\geq 15\%$.

ХИВ инфектирани възрастни трябва да бъдат ваксинирани с две дози с интервал 4-8 седмици при брой на CD4+ Т-лимфоцити ≥ 200 кл/μl.

Контрол на взрив:

- две дози с интервал 4-8 седмици

Постекспозиционна профилактика:

- препоръчва се до 3-5 ден след контакта

Изисквания за прием в детски градини, основни училища, колежи и университети в различните страни

В САЩ във всички щати при съответния прием трябва да се представи документ за проведена ваксинация срещу варицела или серологично доказателство за преболедуване в миналото (152).

Ваксината срещу варицела е включена в имунизационния календар на Япония от 2014 година. Прилагат се общо две дози от живата ваксина съответно на 12-15 месечна и 18-23 месечна възраст (140,175). Към 2017 година се отчита съществено намаляване на случаите на варицела във възрастта до 5 години (140).

Според National Immunization Program (NIP) в Бразилия се прилага MMRV на 15 месечна възраст (167).

За разлика от САЩ и Япония, в Австралия имунизационният календар включва само една доза от комбинираната варицелна ваксина Priorix-Tetra® или ProQuad® на 18 месечна възраст (31,155).

Подобно на Австралия, Нова Зеландия също се придържа към една доза ваксина срещу варицела. Предпочетено е приложението на моноваксината Varilrix®, което е едновременно с Priorix® (86).

В Канада се прилагат различни схеми на ваксината срещу варицела, която е включена в имунизационния календар. Различните провинции сами определят схемата и ваксината. В провинциите Алберта, Манитоба и Нова Скотия се придържат към схемата по една доза от комбинираната MMRV на 12 месеца и на 4 години (79,87,89). В Британска Колумбия на 12 месечна възраст се поставя моноваксина, а на 4-6 годишна възраст- MMRV (92). Провинция Нов Брънсуик прилагат схема със само 6 месеца разлика между две дози от MMRV – на 12 и на 18 месеца (90). В провинция Онтарио се използват и моно и комбинирана ваксини срещу варицела. Схемата включва моноваксина на 15 месечна възраст и MMRV на 4-6 години (91). Докато в провинция Квебек е обратно. На 18 месеца се ваксинират с MMRV, а на 4-6 години се поставя моноваксина. Това се налага поради приложение на първа MMR на 12 месечна възраст (93).

Комбинираната ваксина срещу морбили, паротит, рубеола и варицела (MMRV) се прилага в Израел по схема - 1 ваксинална доза подкожно на 12 месеца и на 6 години (87).

СЗО препоръчва рутинна имунизация на децата срещу варицела в държави, където заболяването е важен здравен и социално-икономически проблем, където ваксината може да бъде финансово подсигурана и може да се постигне над 80% ваксинален обхват (208). Нисък обхват теоретично би променил епидемиологията на варицела и ще се увеличи броят на тежките случаи при по-големи деца и възрастни. СЗО препоръчва ваксиниране на всеки неимуниен подрастващ или възрастен във всяка една държава. Това не би довело до промяна в епидемиологията, когато малките деца продължават да са в контакт с VZV (56).

В Европа са лицензирани следните моно и комбинирани ваксини за превенция на варицела:

- Varilrix™, GlaxoSmithKline Biological, Rixensart, Belgium и Varivax™ Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France
- Priorix™ Tetra™, GlaxoSmithKline Biological, Rixensart, Belgium и ProQuad™, Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France, със съответните компоненти - морбили, паротит, рубеола и варицела.

В 28 държави от Европа е налична моновалентната ваксина срещу варицела - Австрия, Белгия, Кипър, Република Чехия, Дания, Естония, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Исландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Холандия, Норвегия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Великобритания. В 15 страни е достъпна и комбинираната ваксина – Австрия, Белгия, Кипър, Република Чехия, Естония, Германия, Унгария, Италия, Латвия, Люксембург, Малта, Холандия, Полша, Словакия, Словения (195). Ваксини срещу варицела са включени в имунизационните календари на 13 държави от Европа - Австрия, Белгия, Кипър, Република Чехия, Финландия, Германия, Италия, Латвия, Лихтенщайн, Люксембург, Полша, Испания, Великобритания. Със задължителен характер е ваксината в Италия и Латвия (188).

В България ваксината срещу варицела е налична и е препоръчителна (139). Рисковете, свързани с VZV инфекцията, биха били сведени до минимум, ако се превантира разпространението му още от ранна детска възраст (13).

Превенция на варицела с варицела-зостер имуноглобулин.

През 1969 г. в САЩ започва прилагането на зостер имуноглобулин (ZIG) на възприемчиви деца в рамките на 72 часа от контакта, за превенция на клиничните симптоми на варицела. Изготвен е от пациенти, възстановяващи се от херпес зостер. Имунокомпрометирани деца, приели ZIG не по-късно от 96 час, боледуват много по-леко и без усложнения, сравнено с имунокомпрометирани, на които не е приложен. Но производството е трудно поради необходимостта от пациенти, възстановяващи се от херпес зостер.

През 1978 г. става достъпен варицела-зостер имуноглобулин VZIG. Серологични и клинични проучвания доказват същата превенция на варицела, на усложненията при възприемчиви имунокомпрометирани пациенти. Първоначално VZIG се произвежда от плазма на кръводарители с висок протективен титър на антитела срещу варицела зостер вирус. VZIG е стерилен, 10%-18% разтвор на глобулинова фракция от човешка плазма, главно имуноглобулин G (IgG) в 0.3M глицин като стабилизатор и 1:10,000 thimerosol като консервант (152,159).

През 2004 г. Food and Drug Administration, USA разрешава приложението на VariZIGTM. За разлика от VZIG новият VarZIGTM е лиофилизиран. Когато е правилно смесен с разтворителя, VarZIGTM е приблизително 5% разтвор на IgG и може да бъде прилаган интрамускулно (144).

CDC препоръчва приложението на биопродукта за пасивна имунопрофилактика до 96 часа след контакта (144,152,159) при:

Бebета и деца

- Имунокомпрометирани възприемчиви деца, които са били в контакт с варицела зостер вирус и които имат противопоказания за ваксиниране с живата варицелна ваксина.
- Новородени от майки, заболели с варицела малко преди раждането: VZIG се прилага при новородени от майки, заболели от варицела 5 дни преди и 48 часа след раждането. Смята се, че не е необходимо приложението при новородени, чиито майки заболяват преди повече от 5 дни преди раждането, защото те ще бъдат протектирани от трансплацентарно преминалите антитела от майката. Няма

доказателства, които да доказват риск от усложнения при новородени, чиито майки изявяват варицела по-късно от 48 часа след раждането.

- Постнатална експозиция на новородени - преждевременно родени след 28 седмица от неимунни майки. Преждевременно родени преди 28 гестационна седмица и под 1000 г. или по-малко без значение от наличието на антитела у майката.

Възрастни

- Имунокомпрометирани неимунни възрастни - при невъзможност за приложение на живата ваксина срещу варицела.
- Имунокомпетентни неимунни възрастни - в зависимост от конкретния случай.

Бременни жени

- Неимунни бременни през първия и втория триместър от бременността за превенция на вроден варицелен синдром и през третия триместър за превенция на неонатална варицела. През цялата бременност за превенция на варицела, тежки усложнения и смърт при бременната (152,159).

Дозировка: 125 - U във флакон. Препоръчителната доза е 125 единици на 10 кг. телесна маса. Максимум 625 единици или 5 флакона. Минимална доза 125U (144,152). Съдържат се 60-200мг човешки IgG в 125 единици VariZIGTM (152).

Ако е възможна ваксинация след определен период, то това трябва да е 5 месеца след приложението на VariZIGTM (144).

Лицата трябва да бъдат наблюдавани 28 дни след приложение на VariZIGTM за клинични симптоми на варицела (144,152).

Специфична имунопрофилактика срещу херпес зостер

В САЩ са лицензирани две ваксини срещу херпес зостер – жива и рекомбинантна (50,85).

Живата ваксина (ZOSTAVAX®, Merck & Co., Inc.) съдържа лиофилизиран жив щам Ока/Merck, идентичен с щамът във варицелната ваксина (VARIVAX®, PROQUAD®). Всяка доза е 0.65 mL и съдържа минимум 19,400 PFU (4.29 log₁₀) от Ока/Merck щам. Минималната потенция на ваксината е поне 14 пъти по-висока от тази на VARIVAX®. Допълнителните компоненти във ваксината са 31.16 mg захароза, 15.58 хидролизиран свински желатин, 3.99 натриев хлорид, 0.62 мононатриев L-глутамат, 0.57 двуосновен натриев фосфат, 0.10 едноосновен калиев фосфат, 0.10 калиев хлорид, остатъчни MRC-5 клетки, включително ДНК и протеин, следи от неомицин и телешки серум. Биопродуктът не съдържа thimerosal или други консерванти. За приготвянето на ваксината се използва стерилен разреждател, съдържащ се в опаковката. Прилага се подкожно в рамото. Ваксината не трябва да се въвежда интравенозно или интрамускулно, като се използва само приложената стерилна спринцовка. Наличието на консерванти, антисептици и детергенти по спринцовката могат да инактивират живият ваксинален вирус. ZOSTAVAX® се съхранява замразена на ≤-15°C. Веднъж разтворена ваксината не трябва да бъде съхранявана и трябва да бъде приложена до 30-тата минута (85).

През октомври 2017 година U.S. Food and Drug Administration одобрява рекомбинантна ваксина за превенция на херпес зостер под името Shingrix. Ваксината съдържа антиген, гликопротеин Е и адювант ASO1B. Клиничните проучвания доказват клетъчен и хуморален имунен отговор при възрастни. Клиничното изпитване във фаза III показва 96.6% ефективност в превенцията на ХЗ сред лица на 50-59 години, 97.4% ефективност във възрастова група 60-69 години и 91.3% при лица над 70 години. Безопасността на Shingrix е тествана сред 30 000 доброволци и не са открити разлики между плацебо групата и тази с приложена ваксина. Най-чести са били реакциите на мястото на приложение и миалгия от 1 до 3 дни (41). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) препоръчва Shingrix да се прилага на имунокомпетентни лица над 50 години, които не са били ваксинирани до сега срещу ХЗ и неговите усложнения. Препоръчва се на имунокомпетентни лица за превенция на ХЗ и неговите усложнения, които преди това са били ваксинирани с живата зостерна ваксина. Прилагат се две дози интрамускулно в делтоидния мускул с интервал от 2 до 6

месеца. При период повече от 6 месеца между първа и втора доза, схемата на ваксината трябва да започне отначало (85).

В Канада е включена една доза от живата ваксина за превенция срещу херпес зостер при лица над 60 години, като може да бъде прилагана от 50 годишна възраст във всеки един момент (44). В Израел същата ваксина е включена в имунизационната програма от 50 годишна възраст (88).

Живата ваксина срещу херпес зостер е регистрирана към момента на територията на Европа. Въведена е в имунизационните програми на 5 държави – Австрия, Република Чехия, Франция, Италия и Великобритания (189).

Препоръчва се ваксинацията да започне колкото може по-рано (www.hcsp.fr).

С разрешение на Европейската комисия от 21.03.2018 г. Shingrix - ваксина срещу херпес зостер (рекомбинантна, с адювант) е регистрирана като лекарствен продукт за хуманна употреба за територията на всички страни от Европейския съюз, в това число в България (55).

3. Промени в имунната реактивност при болни с варицела и херпес зостер

VZV е сложен патоген, който поставя различни предизвикателства пред имунната система по време на първичната, вторичната инфекция и през целия латентен период (52).

Имунният отговор на първичната VZV инфекция е описан през 1980 и 1986 в две клинични проучвания (25,113). Циркулиращият тип 1 интерферон (IFN- α/β) се повишава като първоначален отговор на VZV и намалява с преминаване на заболяването (25). Също така, има значително навлизане на дендритни клетки (pDC) във VZV кожни лезии, които продуцират IFN- α/β (97). Локалното отделяне на IFN- α и активирането на интерферон-сигнализиращите молекули (STAT1, NF- κ B) е доказано в инфектирана с VZV човешка кожа на ксенографски модел при мишки с имунен дефицит. При този модел блокирането на интерферон-сигнализирането с неутрализиране на антитела към IFN- α/β рецепторите увеличава размера на лезиите и вирусния товар в кожата поне десет пъти (111).

Клинични проучвания доказват, че IFN- α може да предотврати тежкото протичане на варицела и херпес зостер при пациенти с онкологични заболявания (26,135). Ролята на IFN- α/β при вродената защита срещу първичната инфекция с VZV е доказана при проучване на пациенти с изключително редки генетични дефекти като IFN- α/β – сигнализирането като TYK2, STAT1 и NF- κ B модулатор (NEMO) (53,54,101,161,168,174,213).

Освен, че водят до вирусна възприемчивост, тези мутации предразполагат организма към инфекции от вътреклетъчни патогени като микобактерия благодарение на дефекта в IFN- γ и IL12 сигнализирането и ефект върху придобития и вродения имунитет (84).

3.1. Клетъчен вроден имунитет

Вроденият имунен отговор на човешкия организъм срещу VZV инфекцията включва NK-клетките, дендритните клетки и моноцитите. Смята се, че NK-клетките имат важна роля в защитата срещу вируси, особено срещу херпесните. Въмква MHC class I в инфектираните клетки, за да се предотврати унищожаването на цитотоксичните Т-клетки. Според наличието на повърхностния маркер CD56+ има два субтипа NK-клетки: CD56dim и CD56bright. NK-лимфоцитите в периферната кръв са първоначалният отговор при първична VZV инфекция (52,113).

Описани са случаи на тежко протичаща варицела при лица с числен и функционален дефицит на НК-клетки, рядка форма на Първичен имуен дефицит, причинена от генетичен дефект. И обратно – варицела може да доведе до дефицит на НК-клетки (32,145,197) Проучвания на случаи на дисеминирана варицела, свързана с ваксиналния щам, доказва наличие на дефицит на инвариантните естествени Т-клетки убийци (iNKT) клетки при деца (30,121)

3.2. Придобит имунитет

Множество доказателства сочат протективната роля на придобития имунитет при VZV инфекцията. Най-важна е ролята на CD4+ Т хелперни клетки. Повторни случаи на варицела и тежко клинично протичане на заболяването доказано се свързват с вродени дефекти на клетъчно- медиацияния имунитет (202). Появата на VZV-специфичните CD4+ и CD8+ Т клетки при пациенти с варицела съвпада със завяхването на кожните лезии. По-бавно оздравяване при варицела е наблюдавано при деца с HIV-инфекция и нисък брой на CD4+ Т клетките, както и при деца с генетична недостатъчност на TCR $\alpha\beta$ + Т клетките (25,105,142). Отговорът на VZV-специфичните CD4+ е в обратна корелационна връзка с тежкото протичане и степента на вiremия (111,129). Трансфер на Т клетки от донори, контактни на VZV, може да подпомогне унищожаването на VZV при ятрогенно имунокомпрометирани деца (43).

CD4+ Т клетъчният отговор предпазва от реактивация на VZV. VZV-специфичните CD4+ Т клетки са „многофункционални“ – едновременно отделят няколко цитокини като IFN γ , IL-2 и TNF α и имат памет за преболедуваната инфекция (130,173). Имунитетът се поддържа от естествената експозиция на VZV и намалява с възрастта (120,173,203). По време на симптоматичен херпес зостер фенотипизирането на CD4+ Т клетките доказва пролиферация с ограничена секреция на IFN γ (174). Заболяемостта от херпес зостер нараства с възрастта, което се дължи на загуба на VZV-специфичните Т клетки. Това е причина да се прилага ваксина срещу заболяването (108,146).

4. Епидемиологично значение на клиничните форми на варицела-зостерната инфекция

4.1. Клинични форми с тежко протичане и усложнения

Обикновено варицела е сравнително леко протичащо заболяване, но са възможни сериозни усложнения и смърт. От всички диагностицирани случаи в доболничната помощ 2-6% развиват усложнения (56).

Най-честите усложнения при варицела са бактериална инфекция на кожата, енцефалит, церебрална атаксия, пневмония, причинена от варицела зостер вирус или бактериална, както и различни по-редки усложнения (5,6,7,70).

Инфекциите на кожата са били 8-59%, неврологичните усложнения от 4 до 61%, усложненията на дихателния тракт 3-22%, други усложнения (гастроинтестинални, хематологични и хепатитни) също са били доказвани при редица проучвания в Европа (56).

Въпреки че се счита, че усложненията от варицела са редки сред имунологично здрави деца, 70% от хоспитализациите в САЩ за периода 2000-2006 са на лица без придружаващи заболявания (124). Проучване на хоспитализирани в Турция доказва, че 80% от децата са с налични рискови фактори за усложнения. Инфекции на кожата (пиодермия, целулит, абсцес, цервикален лимфаденит, стоматит) са били най-честото усложнение, наблюдавано в 25.8% от случаите. При 23.7% от хоспитализираните деца усложнението е било неврологично - церебрална атаксия, конвулсии, менингоенцефалит. В 17.2% от случаите пневмония е била причина за хоспитализация. При 8 деца варицела е довела до сепсис, а при 7 до тромбоцитопения (187). За периода януари 2003 г. – декември 2004 г. са хоспитализирани 918 деца до 16 годишна възраст според German Pediatric Surveillance Unit for Rare Diseases. От тях неврологични усложнения има при 232 (25,4%) деца. Средната възраст е била 4,2 години. Неврологичните усложнения са били по-чести ($P=0.054$) при имунокомпетентните деца (32%), отколкото при имунокомпрометираните (4%). Церебралната атаксия е доказана при 72 (31,0%) случая, фебрилен гърч при 69 (29,7%), менингоенцефалит при 52 (22,4%), церебрални конвулсии при 21 (9,1%), синкоп при 9 (3,9%) и церебрален васкулит/инфаркт при 6 (2,6%) случая. Три деца умират (156).

Имуносупресията е рисков фактор за тежко протичане на варицела. Въпреки това повечето проучвания в страните от Европа показват, че най-висок процент хоспитализирани са деца без придружаващи заболявания и

имунологично здрави преди да се разболеят от варицела. Рискът от тежко клинично протичане и усложнения е по-висок при много малки деца и възрастните (56).

Усложненията при херпес зостер са постхерпетична невралгия, менингоенцефалит, миелит, пареза на краниалния нерв, васкулопатия, гастроинтестинална болест и инсулт (70).

Заболяването протича по-тежко и по-често се налага хоспитализация при имунсупресирани пациенти и ХИВ позитивни лица. Офталмологичните усложнения и тези на централната нервна система са били съобщавани в САЩ и Австралия сред хоспитализираните с херпес зостер (85). Проучване на заболяемостта и усложненията от херпес зостер в Olmsted County, MN показва, че всеки 1 на четирима пациенти развива някакво усложнение. При 0,5% от 1669 болни хоспитализирането се е наложило преди поставяне на диагнозата поради подозрения от миокарден инфаркт, силно неспирно главоболие, болки в гърба, абдоминална болка и съмнения за апендицит (212).

4.2. Смъртност

Смъртността при варицела е ниска. Варира между 0,01% до 5,4% (56). Проучване във Англия и Уелс, проведено 1993-2000 година, посочва смъртност 0,05 на 100 000 население на година. Най-нисък е бил леталитетът сред децата (по-малко от 1 на 100 000 заболели), следвано от възрастова група 15-44 години (9 на 100 000 заболели), 73 смъртни случая на 100 000 заболели от 45-64 годишна възраст и 689 смъртни случая на 100 000 случая при тези над 65 годишна възраст (40). Рискът от летален край при болни над 15 години е 16-30 пъти по-висок, отколкото във възрастта 1-4 години (33,40). Най-честата причина за смърт при варицела е била септицемия. Като други причини за леталитет се посочват пневмония (причинена от VZV или други патогени), остър респираторен дистрес синдром, миокардит, ендотоксичен шок и енцефалит. Във Франция и Германия се съобщават два смъртни случая при вроден варицелен синдром (56,122). По-големият процент от смъртните случаи при болни от варицела е сред предварително здрави лица (56).

Според проучване в Австралия 1% от хоспитализираните пациенти с първичен херпес зостер са починали (45). Почти всички смъртни случаи са сред

възрастни, като рискът е 10 пъти по-висок при лица над 65 години (42,45,128). Имуносупресията е сочена като рисков фактор за смърт при херпес зостер. В Кънектикът, САЩ за периода 1986-1995 година при 52% от смъртните случаи сред хоспитализираните има придружаващо заболяване – малигнени заболявания, левкемия и ХИВ (123).

4.3. Бременност

Неблагоприятна тенденция на „остаряване“ на инфекцията прави възможно заразяването с VZV по време на бременност, което е свързано с риск от сериозни усложнения, както за бременната, така и за плода (10).

В преваксиналната ера случаите на варицела по време на бременността са били редки, поради наличието на антитела срещу VZV сред повечето жени в детородна възраст. Заболяването по време на бременност се свързва с риск от трансмисия на причинителя на плода или на новороденото. Интраутеринната инфекция с VZV може да доведе до вроден варицелен синдром, варицела на новороденото или херпес зостер на новороденото и кърмачето (152).

Най-висок риск от вроден варицелен синдром (2%) е наблюдаван при възникване на варицела у майката между 13 и 20 гестационни седмици. Докато между 0 и 12 гестационни седмици рискът е 0,4%. Дефекти в развитието на новороденото са възможни и при изява на варицела след 20 гестационна седмица. Херпес зостер в кърмаческата възраст се свързва с варицелна инфекция у майката между 13-36 гестационни седмици (67). При възникване на варицела у майката 5 дни преди или до 2 дни след раждането има 17%-30% риск новороденото да развие тежка варицелна инфекция. Тези деца са изложени на VZV без необходими протективни антитела от майката. Рискът от смърт на новороденото при новородени, чиито майки получат обрив ≤ 4 дни преди раждането, е определен на 31% (136,152). Ваксинация на неимунни жени в детородна възраст може да предотврати варицелна инфекция по време на бременност (4).

При проучване на 366 кърмачета, родени от майки с херпес зостер по време на бременността, не се установява вроден варицелен синдром (29,185).

Обобщение на данните от литературния обзор

Касае се за силно контагиозно инфекциозно заболяване, което в държави без масова имунизационна кампания се представя като неуправляема инфекция. Всеобщата възприемчивост и високият контагиозен индекс водят до ранно заразяване и боледуване от варицела, най-често във възрастните популации 1-4 години. Заболяването може да протече и с усложнения. Въпреки ниския леталитет и съртност, макар и не толкова често са възможни тежки усложнение по време на първичната инфекция с варицела зостер вирус. Херпес зостер е късно реактивирана инфекция със същия вирусен причинител, която се характеризира с болезнен обрив, нарушаващ качеството на живота. Всичко това потвърждава необходимостта от приложение на ваксина срещу варицелната инфекция и на тази мярка се разчита в стратегическите програми за борба със заболяването и за предотвратяване на последиците от него.

Прегледът на източниците за информация по този проблем показва, че в нашата страна комплексни научни разработки върху епидемиологията и профилактиката на варицелата, в т.ч. и на имунопрофилактиката, не са извършвани. Имайки предвид всичко това, ние сме се ангажирали да проследим разпространението на инфекцията в регион Пловдив за период от две десетилетия, да проучим особеностите на имунологичния отговор при заразените индивиди и да насочим вниманието към необходимостта от провеждане на масова имунопрофилактика с утвърдените в момента ваксини. Прегледът показва също, че е необходимо да се обърне внимание и върху епидемиологичните проучвания за разпространението и заболяемостта от късната клинична форма на разглежданата инфекция - херпес зостер. У нас, а също и в много други държави, тази част на епидемичния процес е подценявана и общо взето недостатъчно изяснена, въпреки че хората с такава диагноза от епидемиологична гледна точка представляват източници на инфекция и създават рискове за контактните около тях. Затова е необходимо да се оптимизира регистрацията на болните от херпес зостер в РЗИ по населени места. Също така, с оглед опазване на общественото здраве, рутинната практика в редица страни е възприела изолацията на такива лица като противоепидемична мярка. По този въпрос също следва да се мисли и в нашите условия.

Важен момент в цялостното проявление на причинителя на варицелата в епидемиологичен и в клиничен аспект се явява имунологичната реакция на

човешкия организъм след заразяване. Затова специално внимание в труда е обърнато върху изясняване на лабораторните кръвни показатели, свързани с имунния статус на лицата, инфектирани с варицела зостерния вирус. Доколкото успяхме да установим, изследвания в тази насока у нас не са правени.

В България не са извършвани комплексни проучвания на разпространението на заболяването варицела в продължителни периоди; върху късното проявление на инфекцията и връзката ѝ с новопоявили се епидемични взривове; мнението на медицинския персонал и родителите за въвеждане на рутинна имунизация и настъпващите промени в имунния статус след заразяване с този вирус.

Това са въпросите, които ние открихме като актуални за съвременния етап на варицела зостер инфекцията и на които сме направили опит да отговорим с настоящата разработка.

ГЛАВА II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Цел и задачи

ЦЕЛ: Да се проведе комплексно епидемиологично проучване на варицела-зостер вирусната инфекция в регион Пловдив за периода 2000-2019г. и се предложат мерки, подобряващи превенцията и контрола ѝ в нашата страна.

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират ретроспективно основните епидемиологични характеристики при VZV инфекция за периода 2000-2018 г.
2. Да се проведе проспективно епидемиологично проучване на клиничните форми при хоспитализирани пациенти с варицела, приети за лечение през периода 2012-2018 година.
3. Да се проучат проспективно епидемични взривове от варицела в детски заведения през 2018-2019г.
4. Да се проучи въздействието на варицела зостер вирусната инфекция върху човешкия организъм чрез имунологични изследвания.
5. Да се проучат нагласите на медицински специалисти и родители за приложението на ваксината срещу варицела и въвеждането ѝ в имунизационния календар на Р. България.
6. Да се направят предложения, свързани с превенцията на варицела-зостер вирусната инфекция.

2. Материали и методи на проучванията

В методологичен аспект проучването се квалифицира като амбиспективно - от 2000г. до 2012г. като ретроспективно и от 2012г. до 2019г. като проспективно.

2.1. Обект на изследванията - Варицела-зостер вирусни инфекции

2.2. Единици на наблюдение

2.2.1 Технически единици:

- Целодневни детски градини „Детство мое“ и „Рая“, целодневна детска ясла „Детство мое“- 2018-2019г.
- Клиника по Инфекциозни болести към „УМБАЛ Свети Георги“.- проучени 935 пациента за периода 2008-2018г. От тях 336 болни са проучени проспективно за периода 2012-2018г.
- Областен диспансер за кожно-венерически заболявания със стационар – Пловдив.- 2006-2009г.
- Изследвани 84 души медицински персонал за наличие на протективни IgG антитела в Клиники по Детска хирургия, Педиатрия и генетични заболявания, Анестезиология и интензивно лечение, Акушерство и гинекология към „УМБАЛ Свети Георги“ ЕАД- 2018г.

2.2.2 Логически единици:

- пациенти с установена варицела зостер инфекция – 1 104 души.
- проучени болни с варицела в детски заведения - 107 деца.
- хоспитализирани пациенти с диагноза варицела - 935 болни.
- хоспитализирани с пациенти с диагноза херпес зостер - 165 болни.
- Изследвани здрави лица (медицински персонал в рискови отделения, работещ в условия на потенциален риск за разпространение на варицела-зостер вирусната инфекция като ВБИ) за наличие на специфични anti-VZV IgG - 84 души.
- Анкетирани лица (проучено е мнение за ваксината срещу варицела) - 221 лица. От тях 131 медицински специалисти и 90 родители.

2.3. Признаци на наблюдение

2.3.1 Факториални: пол; възраст; професия; месторабота; критерий за хоспитализация; сезонност; тежест на заболяването; ваксиниране; контакт с лица от рискови групи.

2.3.2 Резултативни: средна продължителност на заболяването; усложнения; изход от заболяването; показатели на хуморалния и клетъчния имунитет.

2.4. Организация и провеждане на проучванията

2.4.1 Място на проучване: град Пловдив и региона

2.4.2 Време на проучването: Проучванията са проведени в периода 2000 – 2018 г. (главно за епидемиологичните аспекти) и 2008-2019 година (за клиничните и лабораторните аспекти).

2.5. Методи за събиране на информация

2.5.1. Епидемиологичен метод:

- Направена е характеристика на заболяването варицела в България и град Пловдив и региона. За тази цел е използван описателния метод, посредством който е представена реалната епидемична обстановка през посочения период, както и метода на епидемиологичния анализ за търсене на зависимости и причинно-следствени връзки.
- Проведено е ретро и проспективно проучване на заболели с варицела зостер вирусна инфекция. Използван е метода на епидемиологичното проучване – вариант проспективно и ретроспективно проучване.

2.5.2. Имунологични методи:

- Посредством флоуцитометрия са изследвани общият брой на имунокомпетентните Т лимфоцити, общият брой и процентът на хелперни Т клетки CD3+CD4+, цитотоксичните супресори Т клетки CD3+CD8+, В лимфоцитите CD19+, NK клетки CD56+ от венозна кръв в моновети от 6 ml с литиев хепарин при 23 болни. Беше използван апарат флоуцитометър FACS CantoTHII, BD (Becton Dickinson), USA.

- Посредством турбидиметрия са определяни серумни IgA, IgG, IgM при 23 болни (апарат SPA plus, THE BINDING SITE).
- Използван е метода ELISA за тестване на 84 серумни проби за anti-VZV IgG (EUROIMMUN Analyzer I-2P с кит Anti-VZV ELISA (IgG) на фирма Euroimmun с LOT E171010BY. Резултатите са изчислени на база на калибровъчна крива, построена чрез 4 броя калибратори.

2.5.3. Социологичен метод

- Анкетен метод: проведена е пряка индивидуална анкета. За целта са разработени анкети, адаптирани към целите и задачите на проучването за нагласата към имунизирание срещу варицела на медицински специалисти и родители. Обхванати са общо 131 медицински специалисти и 90 родители. За валидизирането им е проведено пилотно проучване на 30 души, анкетирани 2 пъти през 3 месеца. При направения корелационен анализ $\alpha \approx$

0,82; $\alpha \approx 0,85$.

Въпросникът за медицински специалисти се състои от 19 въпроса, въпросникът за родители от 15 въпроса, условно групирани в 3 раздела:

- Социално-демографска характеристика.
- Информираност на анкетирания относно заболяването варицела.
- Нагласи на анкетираните за имунизирание.

2.5.4. Статистически методи

Получените данни са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0,05$.

Бяха приложени следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.

2. Вариационен анализ – изчислени са оценките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. Графичен анализ – използван е за визуализация на получените крайни резултати.
4. Сравняване на относителни дялове.
5. Fisher-Freeman-Halton exact test - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.
6. Непараметричен тест на Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
7. Т-критерий на Стюдънт - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.
8. Непараметричен тест на Крускал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между повече от две независими извадки.
9. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
10. Корелационен анализ – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

ГЛАВА III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Епидемиология на варицела в България и регион Пловдив. Ретроспективни проучвания.

1.1. Заболяемост от варицела в Пловдивски регион за периода 2000-2018 г.

По данни на НЦЗПБ за 11 годишен период от 2008 до 2018 г. в България са заболели 293 913 души от варицела. Средната годишна заболеемост е била 365.52 ‰. За същия период болните от заразни заболявания (без ГРИП и ОРЗ) в страната са били 644 441 лица. Относителният дял на случаите с варицела е бил 45,6 %.

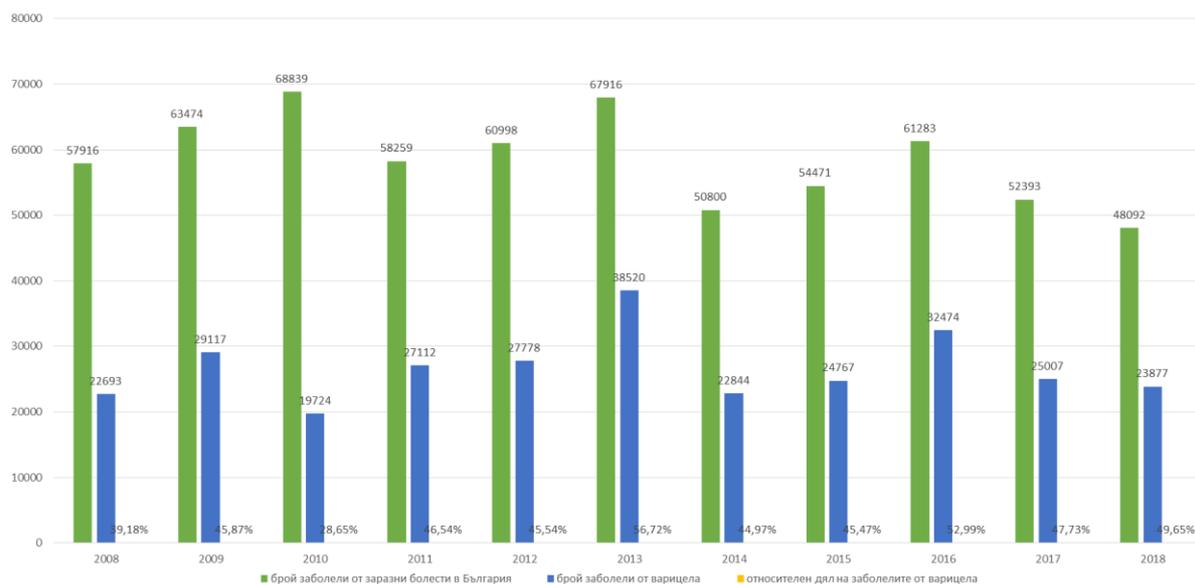
Фигура 1: Относителен дял на болните с варицела от общия брой заразно болни за 2008 – 2018 г. за България.



Най-висок е бил относителният дял на болните от варицела през 2013 година- 56,72%. Най-нисък е бил през 2010 г. – 28,65%, през която беше епидемията от морбили.

На фиг. 2 е показано, че през периода 2008-2018 година относителният дял на болните от варицела (от общия брой заразно болни) е бил под 40% само през две години – 2008 г. и 2010 г., съответно 39,18%, и 28,65%. През останалите 8 години относителният дял варира от 44,97% до 56,72%.

Фигура 2: Относителен дял на болните с варицела от общия брой заразно болни по години в България.



Фигура 3: Разпределение (в %) на случаите по години.



На фиг. 4 е изобразена заболяемостта от варицела в България. Най-висока е била през 2013 година- 528,98 ‰ и най-ниска през 2010 г. - 260,77 ‰.

Фигура 4. Заболяемост от варицела в България за 10 годишен период.



По данни на РЗИ-Пловдив през периода 2000-2018 г. в Пловдивски регион са заболели 56 502 лица от варицела. Средната заболяемост през проучения период е била 449,58 ‰.

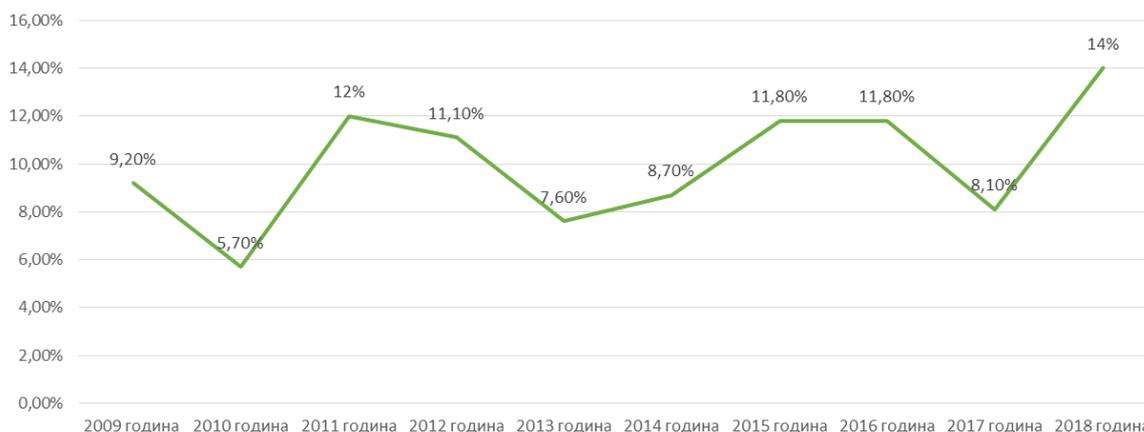
Фигура 5. Разпределение на относителния дял на болелите от варицела в Пловдивски регион по години.



Прави впечатление, че през 2010 година и в Пловдивския регион относителният дял на болните от варицела е бил най-нисък сравнено по години. Това кореспондира на най-ниския относителен дял за България през същата 2010 година. Тогава най-висок е бил относителният дял на болните с морбили в България.

През периода 2000-2018 г. най-ниска е била заболяемостта от варицела в Пловдивски регион през 2002 г. – 220,21 ‰, а най-висока през 2018 г.- 666,20 ‰

Фигура. 6. Заболяемост в област Пловдив – 2009-2018 г.



На фигура 7 е сравнена заболяемостта от варицела в Пловдивски регион с тази в цяла България за период от 10 години (2009-2018 г.). За България профилът на тенденцията за заболяемост от варицела е стационарен, докато в Пловдив е леко прогресивен (фиг. 8). Причините за това са разнообразни. По данни на Националния статистически институт най-голям брой от преселващите се в страната са избрали за ново местоживеене област Пловдив, като само за 2021 г. са 21 320 човека. (<https://www.nsi.bg/bg>). От друга страна областите София, Варна и Пловдив са с най-малко по стойности коефициент на отрицателен естествен прираст от -3,5 ‰ до -6‰ за разлика от областите Видин и Монтана от -18‰ до -22‰. По този начин графиката за България, която е осреднена за всички области остава стационарирана, докато следствие фактора преселване и коефициент естествен прираст водят до леко прогресивния вид на графиката за област Пловдив.

Прави впечатление, че през 2010 година заболяемостта е почти с еднакви стойности. През 2017 г. отново се е наблюдавало сходство в заболяемостта, докато през 2018 г. разликата е много голяма.

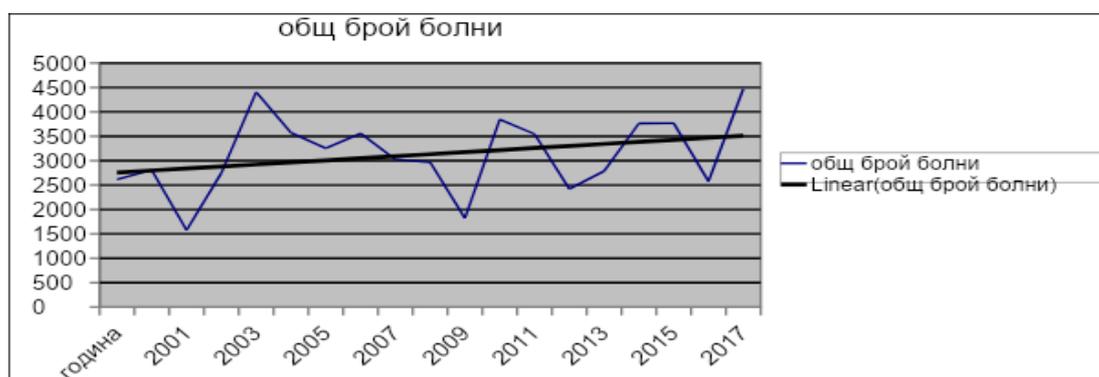
Фигура 7. Заболяемост в област Пловдив и България за периода 2009-2018г.



При анализа на тенденцията на заболяемостта в Пловдивски регион през проучените години (2000-2018 г.) се доказва възходяща тенденция (среден коефициент на нарастване на броя на заболелите $\approx 1,56$).

Статистически значима разлика беше доказана между пиковите и спадовете на заболяемостта в годините ($p=0,004$). Средната стойност на пиковите е била 4242.00, а на останалите години е била 2925.19. Периодът на проучването е сравнително кратък, но полученият резултат показва, че спадът винаги предхожда годината с пик на заболяемостта.

Фигура 8. Тенденция при заболяемостта от варицела в област Пловдив – 2000-2018 г.



Наблюдаваха се три пика - един през 2004 г., един през 2011 г. и последен през 2018 г. със съответна заболяемост от 618,21 ‰, 548,11 ‰ и 666,20 ‰. Всеки пик беше предхождан от много голям спад. Беше установена цикличност в пиковите от 7 годишен период.

2. Социално-демографска характеристика на болни с варицела зостерна инфекция в Пловдивски регион.

Проучване на хоспитализирани болни с варицела 2000-2018 г.

От 2000 г. до 2018 година в Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Свети Георги“ бяха проучени проспективно и ретроспективно 935 хоспитализирани лица, заболели от варицела. Проспективно бяха проучени 336 пациенти. Анализираха се следните признаци на наблюдение:

- факториални: пол; възраст; професия; месторабота; критерий за хоспитализация; сезонност; тежест на заболяването; имунизационен статус; контакт с лица от рискови групи.
- резултативни: средна продължителност на заболяването; болничен престой; усложнения; изход от заболяването.

Общият брой на заболелите от варицела, регистрирани в РЗИ-Пловдив за периода 2000-2018 година, е бил 56 276 души. От тях 935 (1,66%) болни са постъпили в Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Свети Георги“.

Хоспитализацията и изолацията в инфекциозна клиника са важни противоепидемични мерки, осъществявани според три критерия: тежест на клиничното протичане, епидемиологичен и социален критерии. През проучения период най-много лица с варицела са били хоспитализирани през 2011 година - 76 (8,13%) (фиг. 9).

Фигура 9. Динамика на постъпилите пациенти с диагноза варицела в УМБАЛ Свети Георги Пловдив през периода 2000 – 2018 г.



На таблица 1 са представени общият брой заболели с варицела и относителният дял на хоспитализираните от тях през проучвания период. Най-

висок е бил процентът на хоспитализирани спрямо общия брой на заболяните през 2010 година- 2,74%, а най-нисък през 2005 г.- 0,78%.

Таблица 1. Общ брой заболяли от варицела в ПЛОВДИВСКИ РЕГИОН и относителният дял на хоспитализираните в Клиника по инфекциозни болести към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД за периода 2000-2018 г.

година	общ брой болни	от тях хоспитализирани	процент
2000	2612	26	0,99%
2001	2807	49	1,75%
2002	1574	20	1,27%
2003	2747	49	1,78%
2004	4406	56	1,27%
2005	3572	28	0,78%
2006	3253	68	2,09%
2007	3560	41	1,15%
2008	3027	34	1,12%
2009	2968	38	1,28%
2010	1821	50	2,74%
2011	3846	76	1,98%
2012	3546	67	1,89%
2013	2422	56	2,31%
2014	2786	53	1,90%
2015	3764	52	1,35%
2016	3767	64	1,70%
2017	2577	35	1,36%
2018	4474	74	1,65%
общо	59529	935	1,57%

2.1. Възрастова структура на проучените болни от варицела.

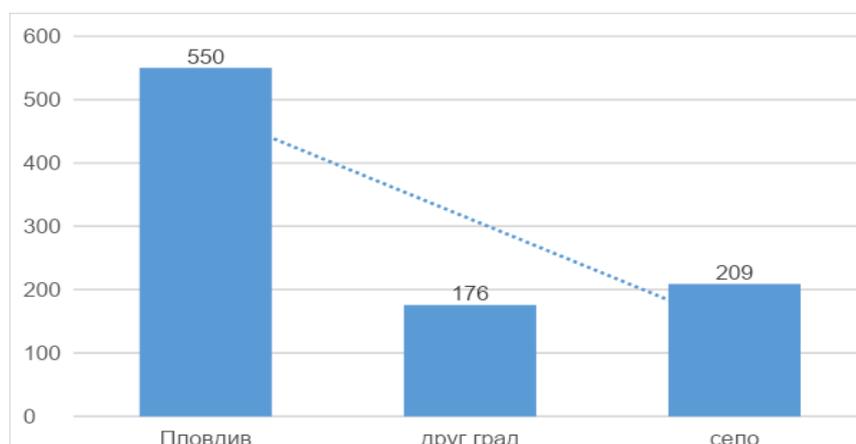
Най-засегнатата през периода 2000 – 2018 г. е била възрастовата група от 1 до 4 г. с 224 хоспитализирани (24%), следвана от възрастта 5-9 години със 130 (13,9%) болни. Възрастовите групи съответно до 0, от 15 до 19 г. и от 20 до 24 г. са приблизително еднакво засегнати с 11,1%, 11,8% и 10,9% хоспитализирани. Сред лицата над 50 годишна възраст случаите на болни от варицела, при които се е наложила хоспитализация, са единични. Най-малкият пациент с варицела е бил на 1 ден от женски пол, приет през 2011 г., а най-възрастният - на 83 години през 2006 г., също от женски пол.

2.2. Разпределение на болните от варицела по пол: Разпределението по пол показва 58,5% мъже и 41,5% жени.

2.3. Разпределение на болните от варицела по типа населено място

През анализирания период най-много случаи на хоспитализирани лица с диагноза варицела са били от град Пловдив - 550 (58,8%), от други градове са били 176 лица (18,8%), а от село – 209, т.е. 22,4%).

Фигура 10. Разпределение на хоспитализираните по населено място.

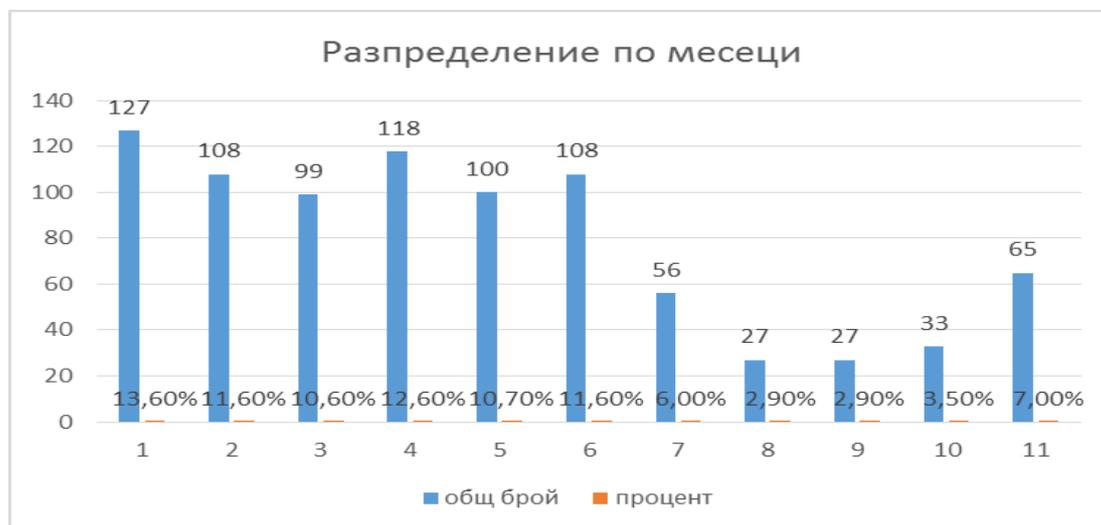


2.4. Сезонност

През периода на проучването с най-висок относителен дял са били заболяванията през януари месец - 13,6%. Установява се малка разлика в броя на заболяванията през месеците януари, февруари, април, май и юни, съответно 127, 108, 118, 100 и 108. Относителният им дял е съответно 13,6%, 11,6%, 10,6%, 12,6%, 10,7% 11,6%. С най-нисък относителен дял се оказаха заболяванията лица

през месеците август и септември - 2,9% (и през двата месеца). Данните за годишната заболяемост по месеци са показани на фиг. 11

Фигура 11. Разпределение на броя на заболелите по месеци.



2.5. Изход от заболяването

За периода 2000-2018 г. беше проучен изходът от заболяването варицела при хоспитализирани болни в клиниката по Инфекциозни болести на УМБАЛ „Свети Георги“. Сред тях имаше 3 случая (или 0,32%) на летален изход във възрастовите групи 1-4г. (n=1/224) и 5-9 г. (n=2/130). Относителният дял на починалите деца във възрастовата група 1-4 г. беше определен като 0,45%, а във възрастовата група 5-9 г. като 1,54%. Останалите пациенти с варицела бяха изписвани здрави или с подобрения.

Таблица 2. Изход от заболяване при хоспитализирани пациенти с варицела за периода 2000-2018г.

изход от заболяването	общ брой	процент
оздравял	932	99,68%
починал	3	0,32%
общо	935	100%

Фигура 12. Разпределение на болните според изход от заболяването.



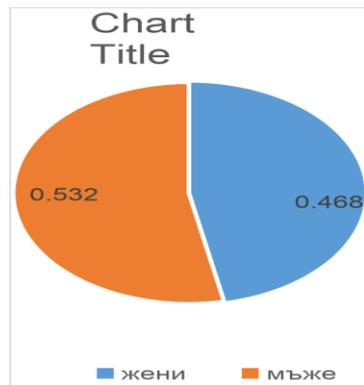
2.6. Проучване на случаи с варицела от детски заведения

Проспективно са проучени епидемични взривове от варицела настъпили в две детски заведения (заведение 1) и (заведение 2) през периода ноември 2018 - юни 2019 г. в град Пловдив. Използвани са комплексен епидемиологичен метод и статистически методи. Анализирани са възраст, пол, епидемиологичната връзка между случаите и временната нетрудоспособност на родителите.

Дескриптивна фаза на епидемиологичното проучване

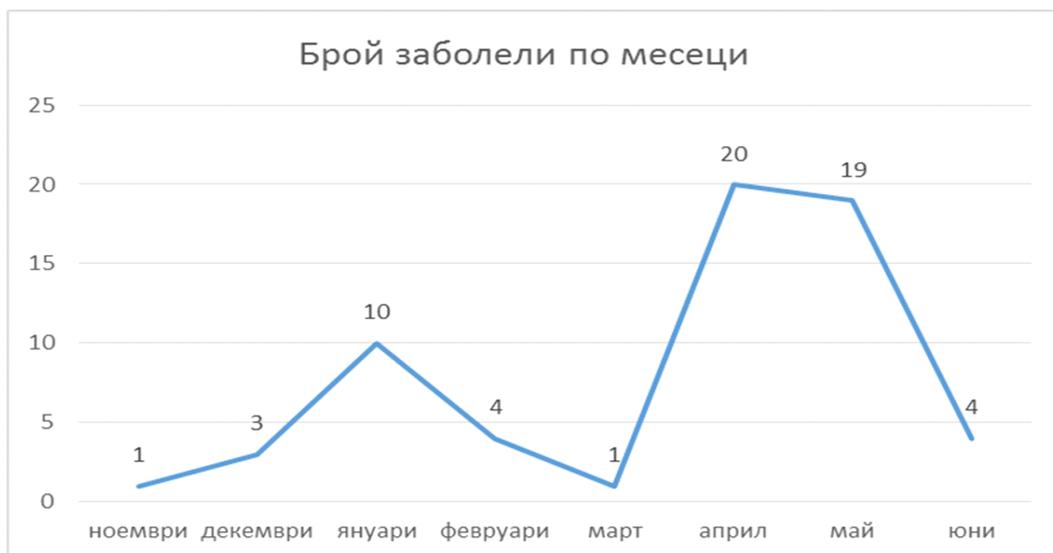
Детско заведение 1 в град Пловдив представлява целодневна детска градина и целодневна ясла. ЦДГ се състои от две сгради - база 1 и база 2. В база 1 са настанени общо 52 деца, разделени в 4 групи по 13 деца. В база 2 се полагат грижи за 30 деца, разделени в две групи по 15 деца. Детската ясла се състои от една сграда с 23 деца, разпределени в две групи. Общо в двете детски заведения децата са 105. Възрастта на децата е в интервала от 1 г. и 6 м. до 6 г. Епидемиологичното огнище се класифицира като обхванало организиран колектив. От варицела заболяха общо 62 деца - 47 деца в градината и 15 деца в яслата. Първият случай на дете с варицела в ЦДГ е било в контакт с възрастен, болен от херпес зостер, 15 дни преди изява на заболяването. За заразяването на първия случай в ЦДЯ няма данни. Средна възраст на болелите беше 2,5 години. На фиг. 13 е онагледено разпределението по пол, където е видно, че без статистически достоверна разлика преобладават момчетата.

Фигура 13. Разпределение на заболялите по пол.



Най-висок брой заболяли деца от варицела имаше през месец април ($n=20$), а най-малко през месец ноември и март ($n=1$).

Фигура 14. Разпределение на заболялите по месеци.



По отношение начина на откриване на заболялите се установи следното: 37,1% от случаите бяха открити активно от медицинската сестра и наблюдаващия епидемиолог, а 62,9% - пасивно. Това се демонстрира на следващата диаграма.

Фигура 15. Разпределение на заболялите според начина на откриване.



Контактните деца в ЦДГ- База 1 бяха 51, от които в последствие заболяха 31 (60,8%). Четири контактни деца бяха ваксинирани с две дози от атенюирана ваксина Varivax по препоръка на епидемиолог средно една година преди контакта и не проявиха симптоми на варицела. Едно дете, ваксинирано с една доза на 7мия ден от контакта преболедува варицела с лека форма на протичане. В База 2 имаше 29 контактни деца, от тях заболяха 16 (86,2%).

В ЦДЯ имаше установени 22 контактни деца, от тях заболели са 15 (68,2%). Едно дете беше ваксинирано с една доза Varivax и не се разболя.

Няма заболели сред контактните от персонала 15 лица. От тях 13 жени са в детеродна възраст, като една от тях е ваксинирана с две дози Varivax и не се разболява.

Относителният дял на болните от варицела, които са били в контакт с рискови групи е 91,9%. В дома и в обществото 8 (12,8%) деца са контактували с бременни жени. Контакт с имунокомпрометирани лица са имали 5 (8,1%) от заразените. В най-висок процент (71%) болните са контактували с деца до 7 г.

Периодът за обгрижване на болните е бил средно 12 дни.

Детско заведение 2 представляваше Целодневна детска градина в гр. Пловдив. Състоеше се от 2 сгради. Разпределението на децата по групи беше следното:

- I група - от 3 до 4 г.
- II група - от 4 до 5 г.
- III група - от 5 до 6 г.
- IVa, IVб и IVв група - деца от 6 до 7 г.

Епидемиологичното огнище възникна сред организиран детски колектив. Заболяха от варицела общо 45 деца. Първият случай бе регистриран през месец ноември, последният през март, като най-много бяха заболелите през месец декември - 36 деца. Средната възраст на заболелите е 4,5 години. Три деца бяха ваксинирани с ваксина срещу варицела в периода преди разпространението на болестта в детското заведение. Не се разболяха. От персонала 12 жени бяха в детеродна възраст с неизяснена възприемчивост към варицела зостер вирус.

Аналитична фаза

Потвърдена беше основната характеристика на епидемичния процес при заболяването варицела – реализиран въздушно-капков механизъм с много висок контагиозен индекс. Относителният дял на заразените контактни лица в огнището в детско заведение 1, които бяха възприемчиви към варицела зостер вирус, е 100%.

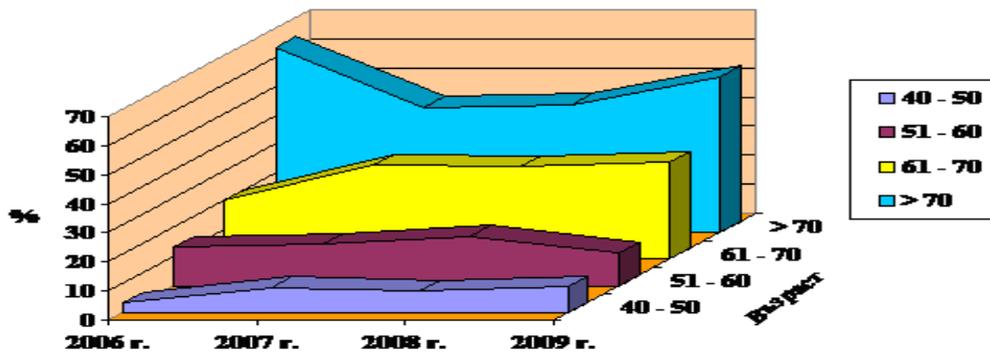
2.7. Епидемиологично проучване на Herpes zoster в Пловдивски регион

За периода 2006 - 2009 г. са проучени ретроспективно 165 пациенти, хоспитализирани с диагноза HZ в Областен диспансер за кожно-венерически заболявания със стационар Пловдив.

2.7.1. Разпределение на болните по възраст

Проучването на възрастовата структура на заболелите с HZ общо за периода (фиг. 16) показва само 2 случая (1,21%) на възраст до 18 г. На възраст над 70 години са 76 пациента (46,06%), а от 60 - 69 г. те са 43 (26,06%), (при $p > 0,05$). С най-висок относителен дял – 72% са лицата над 60 годишна възраст. Видно е, че при пациентите над 50 годишна възраст се увеличава необходимостта от хоспитализация.

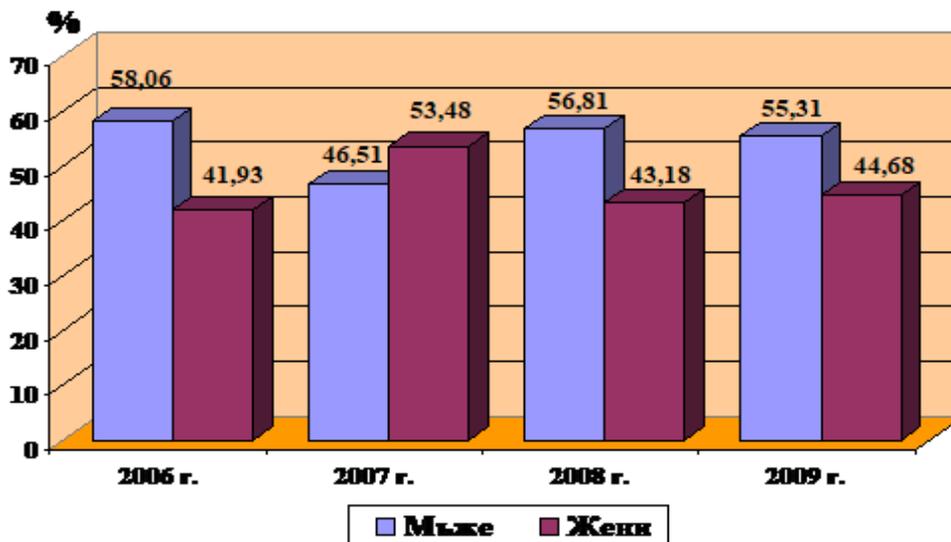
Фигура 16. Разпределение на хоспитализираните с херпес зостер по възраст и години.



2.7.2. Разпределение по пол.

На следващата фигура е показано разпределението на заболялите от херпес зостер по пол общо за периода 2006 – 2009. То показва незначително по-висок дял на хоспитализираните мъже 86 (53,93%) спрямо хоспитализираните жени 76 (46,06%), $p > 0,05$.

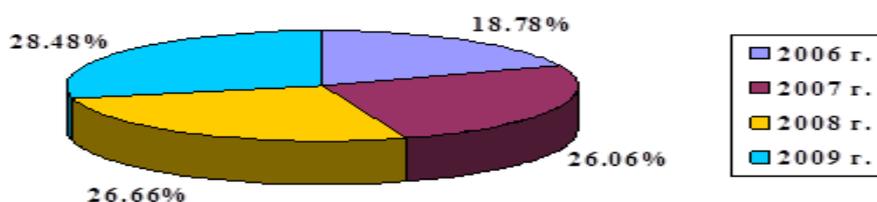
Фигура 17. Разпределение на хоспитализираните с херпес зостер по пол.



2.7.3. Разпределение по години и месеци.

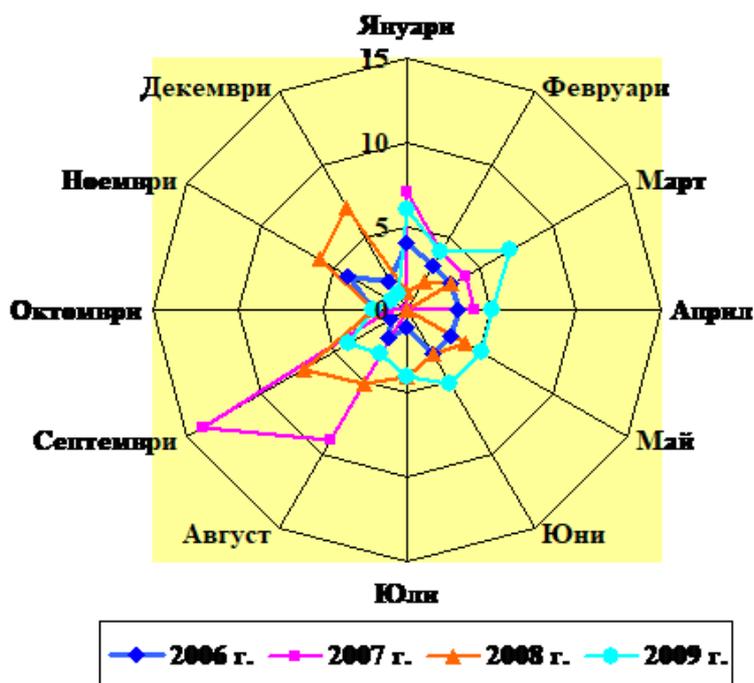
Разпределението на хоспитализираните пациенти с HZ по години варира между 31 случая (или 18,78%) за 2006 г. и 47 случая (28,48%) за 2009 г. ($t=1,00; p>0,05$).

Фигура 18. Разпределение на хоспитализираните пациенти с херпес зостер по години.



При разпределение на заболяелите по месеци (фиг. 19) не се установи значима разлика в относителните дялове.

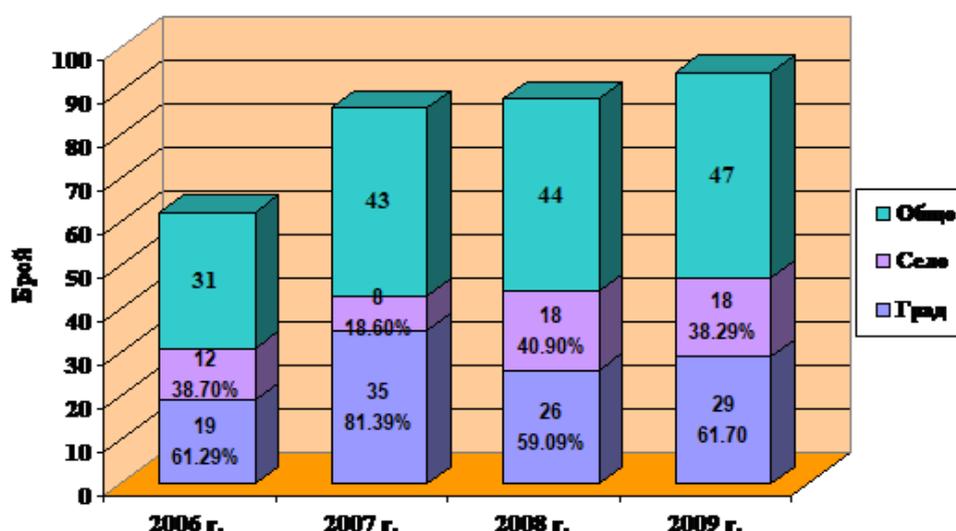
Фигура 19. Разпределение на хоспитализираните с херпес зостер по месеци и по години за периода 2006 – 2009 г.



2.7.4. Разпределение по критерий град/село

Разпределението на хоспитализираните с HZ в зависимост от обитаваната демографска структура град или село (фиг.20) сочи статистически достоверно по-висок относителен дял на тези от градовете 109 (66,06%) ($p < 0,01$).

Фигура 20. Разпределение на хоспитализираните с херпес зостер по

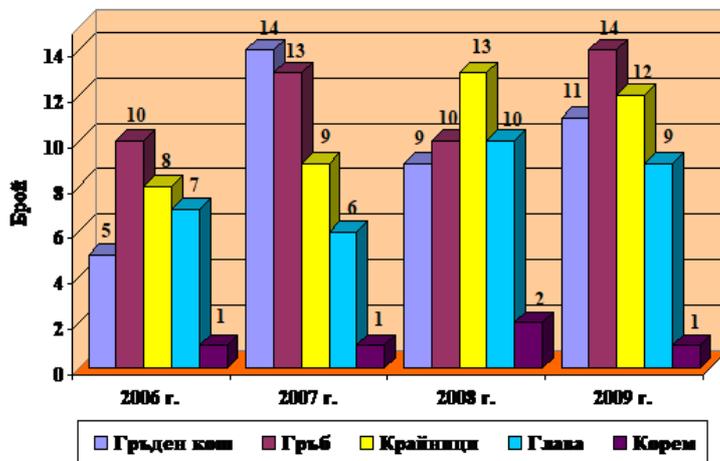


демографска структура град/село и години.

2.7.5. Локализация на херпетичния обрив

Разпределението на херпетичния обрив според локализацията (фигура 21) показва най-висок относителен дял 86 пациента (което е 52,12%) върху гръдния кош. Разликата е статистически достоверна, сравнена с локализацията по крайниците, където са установени 42 пациента (25,45%) ($t=3,09$; $p < 0,01$), по главата 32 случая (19,39%) ($t=3,71$; $p < 0,001$) и по корема 5 (3,03%) ($t=3,49$; $p < 0,001$).

Фигура 21. Разпределение на хоспитализираните с херпес зостер според локализацията на херпетичния обрив.



3. Проспективно епидемиологично проучване относно клиничните форми на варицела.

3.1. Клинични форми на протичане на варицелата

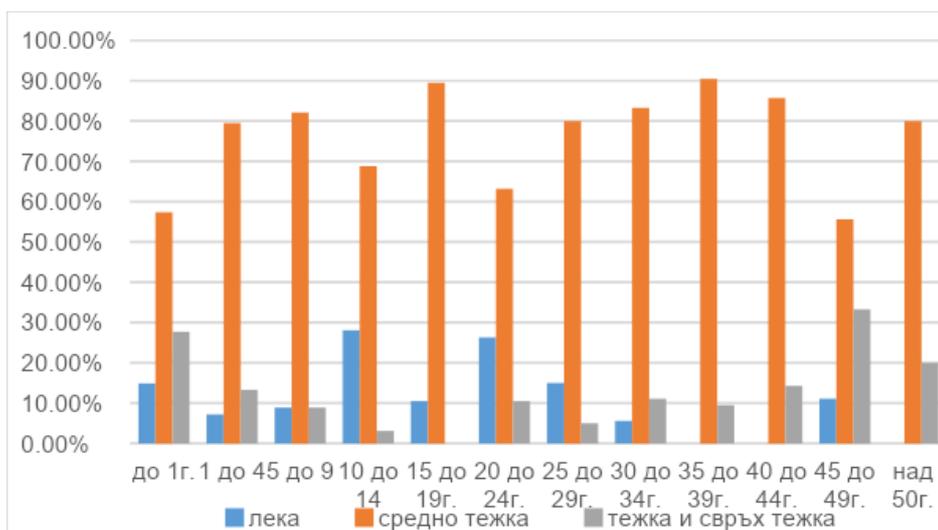
При 336 болни, хоспитализирани през периода 2012-2018 година, беше проучена клиничната форма на протичане на варицела – лека, средно тежка, тежка и свръх тежка форми. Най-висок беше относителният дял ($n=255$, т.е. 75%) на хоспитализираните пациенти със средно тежка форма на протичане на варицелната инфекция. С тежка и свръх тежка форма бяха 42 (12,5%) болни. При 39 болни (11,6%) се доказа лека форма на клинично протичане. Относителният дял на тежките и свръх тежките форми през проучения период (2012-2018) година беше най-висок при деца до 1 г. ($n=13$, т.е. 27,7%), следван от този във възрастовата група 1-4г. ($n=11$, т.е. 13,3%). Тежки и свръх тежки форми на клинично проучване не бяха регистрирани само във възрастовата група 15-19 години. Доказаха се статистически значими разлики ($p(\chi) < 0,001$) (табл. 3 и фиг. 22).

Таблица 3. Относителен дял на усложненията при варицела по възраст.

възраст	лека	средно тежка	тежка и свръх тежка	общо
до 1 г.	7/14,9%	27/57,4%	13/27,7%	47
1 до 4	6/7,2%	66/79,5%	11/13,3%	83

5 до 9	5/8,9%	46/82,1%	5/8,9%	56
10 до 14	9/28,1%	22/68,8%	1/3,1%	32
15 до 19г.	2/10,5%%	17/89,5%	0	19
20 до 24г.	5/26,3%	12/63,2	2/10,5%	19
25 до 29г.	3/15%	16/80%	1/5%	20
30 до 34г.	1/5,5%	15/83,3%	2/11,1%	18
35 до 39г.	0	19/90,5%	2/9,5%	21
40 до 44г.	0	6/85,7%	1/14,3%	7
45 до 49г.	1/11,1%	5/55,5%	3/33,3%	9
над 50г.	0	4/80%	1/20%	5

Фигура 22. Разпределение на формата на протичане на варицела по години.



3.2. Придружаващи заболявания

През периода 2000-2018 година проучихме ретроспективно и проспективно показателя наличие на придружаващи заболявания сред хоспитализираните с варицела болни лица (n=935/336). От тях най-много са били без придружаващи заболявания (n=270, т.е. 80,36%), следвани от лица с диабет тип 1 (n=17, т.е. 5,06%), анемия (n=6, т.е. 1,79%), епилепсия (n=4, т.е. 1,19%), бронхиална астма

(n=4, т.е. 1,19%). С по 2 случая (0,6%) се регистрираха хипертония, ювенилен артрит, рабдомиосарком, atopичен дерматит, глухонемота и таласемия минор. Едно лице беше носител на HCV (n=1, т.е. 0,3%). По един случай (n=1 или 0,3%) имаше на диспептични прояви, карцином на гърдата, вродена арахноидална киста, митохондриално заболяване, таласемия майор, вроден хипотироидизъм, остра лимфобластна левкемия, вторична тромбоцитопения, захарен диабет тип 2, нефрозен синдром и хроничен улцерохеморагичен колит.

През проучения период не се доказаха статистически значими разлики при сравняване на показателите тежест на клиничното протичане и придружаващи заболявания ($p(\chi) > 0,001$).

Сред проучените хоспитализирани пациенти общо 9 жени (или 2,68%) са били бременни.

3.3. Болничен престой

Средният болничен престой е бил 6,57 дни. Той варираше от 1 ден до 33 дни. Най-голям брой от хоспитализираните болни с варицела (n=184/935) са пролежали 5 дни в клиника по Инфекциозни болести към УМБАЛ „Свети Георги“. Над 15 дни болничен престой е бил необходим при 13 пациента (1,4%) от хоспитализираните. Седем болни с варицела са били лекувани в продължения на 15 дни, като едно лице от тях е било с усложнение пневмония, а друго с церебелит. При усложнение сепсис, пациент е пролежал 25 дни. Малкият болничен престой до три дни се е дължал в 1 от случаите на леталитет 2 часа след приема на болното от варицела момче, а при останалите пациенти - на доброволно напуснали преждевременно.

Най-много пролежани легло дни се доказаха във възрастовата група 20-24 г. – 7,36 дни среден болничен престой. С почти равен среден болничен престой се оказаха болните над 50 г. (7,09 дни) и децата между 5-9 г. (7,01 дни). Най-нисък беше престоят при децата болни от варицела до 1 година (5,4 дни). В останалите възрастови групи стойностите варираха между 6,03 дни и 6,92 дни.

Статистически значими разлики се доказаха при продължителността на болничния престой при следните възрастови групи: до 1 г., 1-4 г., 5-9 г., 10-14 г.,

15-19 г. ($p(\chi) < 0,001$). Сред децата до 1 г., най-много - 26,9% ($n=28/104$) са пролежали 5 дни, а 19,2% ($n=20/104$) – 4 дни. Болните между 1-4 г. също в най-висок процент са били хоспитализирани за 5 дни - 17,9%. Същото се отнася за възрастовата група 5-9 г. – 17,7% и групата 10-14 г. – 25,6%. Седем дни са били пролежани най-много от децата във възрастовата група 15-19 г. (19,1%). Доброволно са напуснали инфекциозна клиника 6 (0,64%) лица след само 1 ден болничен престой.

3.4. Усложнения

За периода 2000-2018 година в Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Св. Георги“ са били хоспитализирани 471 пациенти с варицела, които не са изявили усложнения. При тях хоспитализацията е била по епидемиологичен и социален критерий. Съответните болни са били деца, пребиваващи в домове за деца без родителска грижа, както и войници на редовна военна служба от подразделения на територията на Пловдивска област. Сред усложненията с най-висок относителен дял е пунгутизацията на обрива - 33,4%. Пневмония е била усложнение при 8,3 % от хоспитализираните през 18 годишния период. При 12 (1,3%) пациенти се е развил бронхит като усложнение от варицелната инфекция, церебелит при 6 болни (0,6%), енцефалит при 4 (0,4%). Инфекция на меките тъкани е имало като усложнение при 8 (0,9%) лица. Отит, бронхообструкция и мозъчен оток са били диагностицирани като усложнения в еднакъв процент - 0,2 %. При един хоспитализиран пациент варицела е довела до менингит (0,1%). Сепсис е бил наблюдаван при двама възрастни болни (0,2%), а хемолиза - при 1 дете. Пареза на на Ramsey-Hunt е доказана при двама пациенти, а пареза на Бел при 1. На таблица 4 са посочени всички диагностицирани усложнения при проучените пациенти с варицела за периода 2000-2018 г.

Таблица 4. Усложнения при пациенти с варицела за периода 2000-2018г.

Усложнения	брой	процент
пустулизация	315	33,40%
пневмония	78	8,30%
бронхит	12	1,30%
инф. на меките тъкани	8	0,90%
стрептококова суперинфекция	6	0,60%
церебелит	6	0,65%
ангина	5	0,50%
енцефалит	4	0,40%
complicata respiratoriq	4	0,40%
сепсис	2	0,20%
мозъчен оток	2	0,20%
бронхообструкция	2	0,20%
отит	2	0,20%
perforatio timpani	1	0,10%
пареза на Бел	1	0,10%

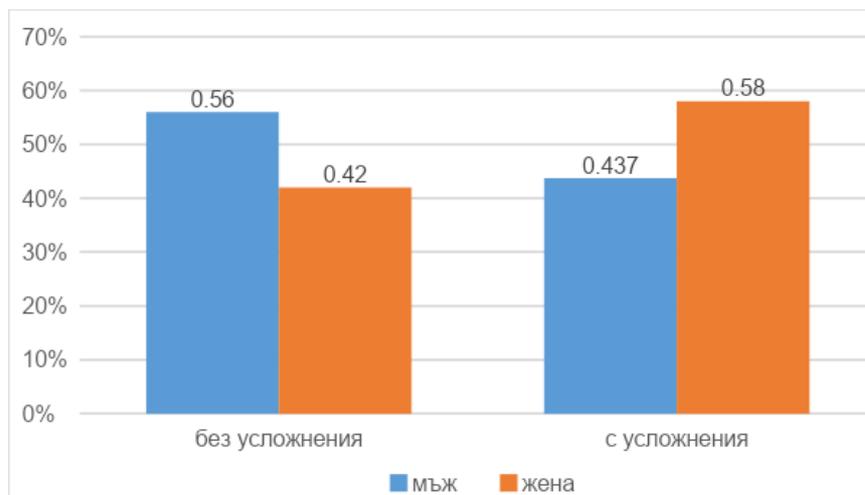
гастрит	1	0,10%
алергичен дерматит	1	0,10%
бронхоспазъм	1	0,10%
пиелонефрит	1	0,10%
колапс	1	0,10%
пневмоторакс	1	0,10%
менингит	1	0,10%
абсцес	1	0,10%
пареза на Ramsay-Hunt	2	0,20%
импетиго	1	0,10%
панкреатит	1	0,10%
екзантема	1	0,10%
уртикария	1	0,10%
хеморагичен синдром	1	0,10%
хемолиза	1	0,10%
общо	464	49,62%

Установени бяха статистически значими разлики при усложненията, разпределени по пол. Статистически достоверно относителният дял на женският пол, диагностицирани с усложнения, е по-висок - 57,99 % ($p(\chi) < 0,001$) - табл. 5 и фиг. 23.

Таблица 5. Относителен дял на усложненията при варицела по пол.

пол	без усложнения	с усложнения	общ брой
мъж	308/56,3%	239/43,7%	547
жена	163/42%	225/58%	388

Фиг. 23. Разпределение на усложненията по пол.



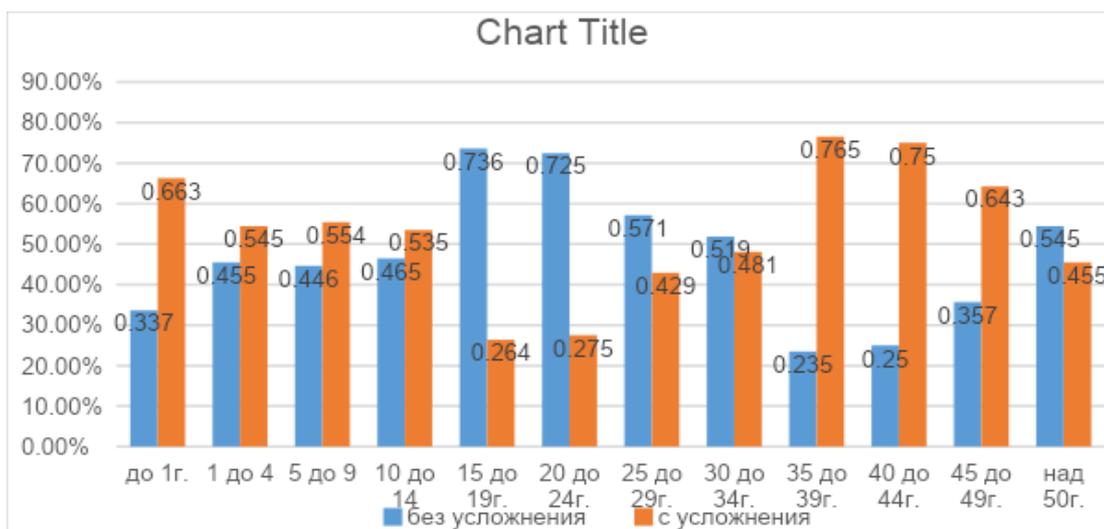
Най-засегната от усложнения е била възрастовата група 1-4 години (n=122). Статистически значими разлики се установиха освен при 1-4 и при възрастта до 1 година, както и сред 35-39 години. В посочените възрастови групи усложненията са били с най-висок относителен дял, съответно 66,34%, 54,47% и 76,48% ($p(\chi) < 0,001$). Съпоставено към броя на хоспитализираните от дадена възрастова група, статистически значими разлики се доказаха при възрастта 35-39 години, при която относителният дял е 76,48% ($p(\chi) < 0,001$). Най-слабо засегната от усложнения са били болните над 50 години 1,1% (табл. 6 и фиг. 24).

Таблица 6. Относителен дял на усложненията при варицела по възраст.

възраст	без усложнения	с усложнения	общ брой
до 1г.	35/33,7%	69/66,3%	104
1 до 4	102/45,5%	122/54,5%	224
5 до 9	58/44,6%	72/55,4%	130
10 до 14	40/46,5%	46/53,5%	86
15 до 19г.	81/73,6%	29/26,4%	110
20 до 24г.	74/72,5%	28/27,5%	102
25 до 29г.	32/41,1%	24/42,9%	56
30 до 34г.	27/51,9%	25/48,1%	52

35 до 39г.	8/23,5%	26/76,5%	34
40 до 44г.	3/25%	9/75%	12
45 до 49г.	5/35,7%	9/64,3%	14
над 50г.	6/54,5%	5/45,5%	11

Фигура 24. Разпределение на усложненията по възрастови групи.



3.5. Степен на проява на варицелния обрив

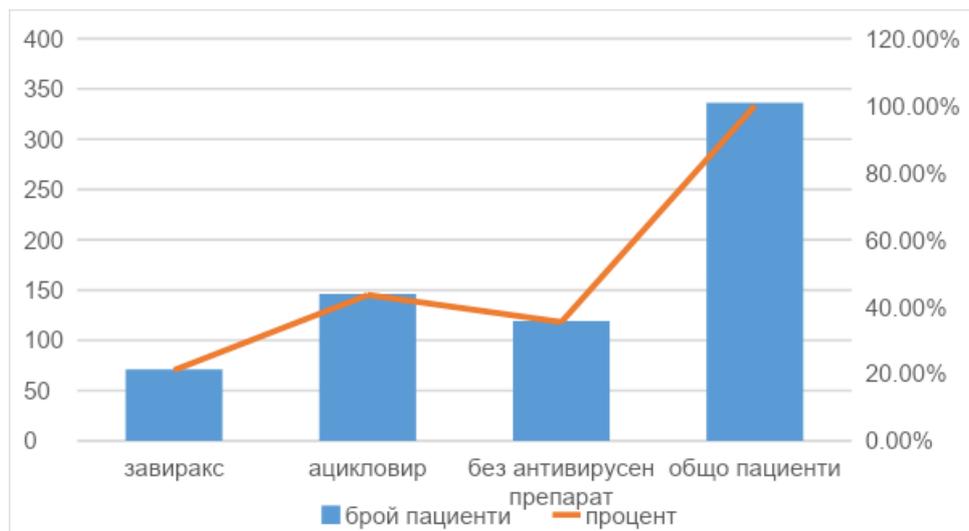
За период 2012-2018г. бяха проучени проспективно 232 хоспитализирани пациента с диагноза варицела в Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Свети Георги“ според степента на проява на обрива – необилен, обилен и много обилен. Най-много заболели с варицела са били с обилен обрив по тялото (n=121, или 52,16%), следвани от хоспитализираните с необилен обрив (n=84, или 36,20%) и тези с много обилен (n=27, или 11,64%).

Анализът на 232 хоспитализирани лица с варицела не доказа статистически значими разлики при сравняване на усложненията в протичането на заболяването и степента на обрива ($p(x) > 0,001$). В 52,2% от случаите на болни с варицела, протекла с усложнения, обривът беше обилен, при 36,2%- необилен, а при 11,6% е бил много обилен.

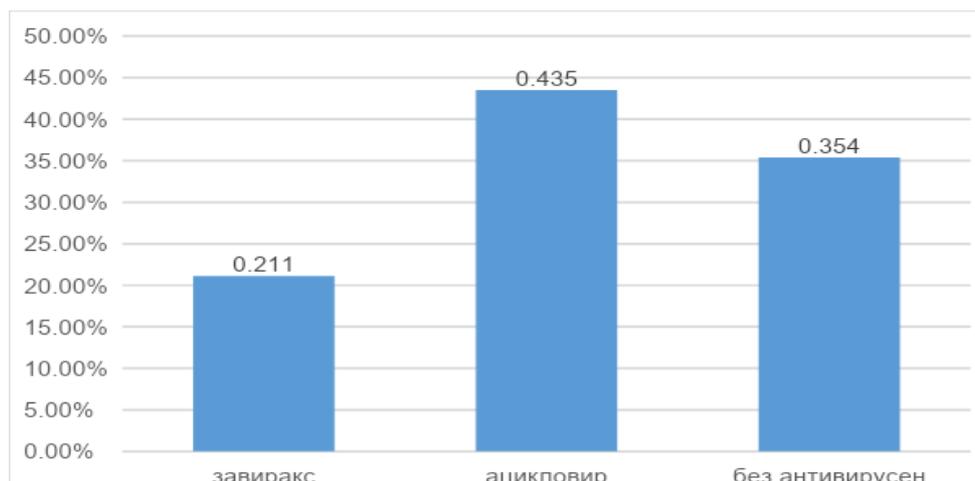
3.6. Проведено лечение на хоспитализирани пациенти с варицела

През периода 2012-2018 г. бяха анализирани проспективно приемът на противовирусни препарати (ацикловир и зовиракс) сред 336 хоспитализирани с варицела. При 43,5% от болните е бил прилаган ацикловир, при 21,1%- зовиракс, а при 35,4% не е бил даван антивирусен препарат (фиг. 25).

Фигура 25. Разпределение на болните според вида на приемания антивирусен препарат.



Фигура 26. Относителен дял на болните с антивирусен препарат.

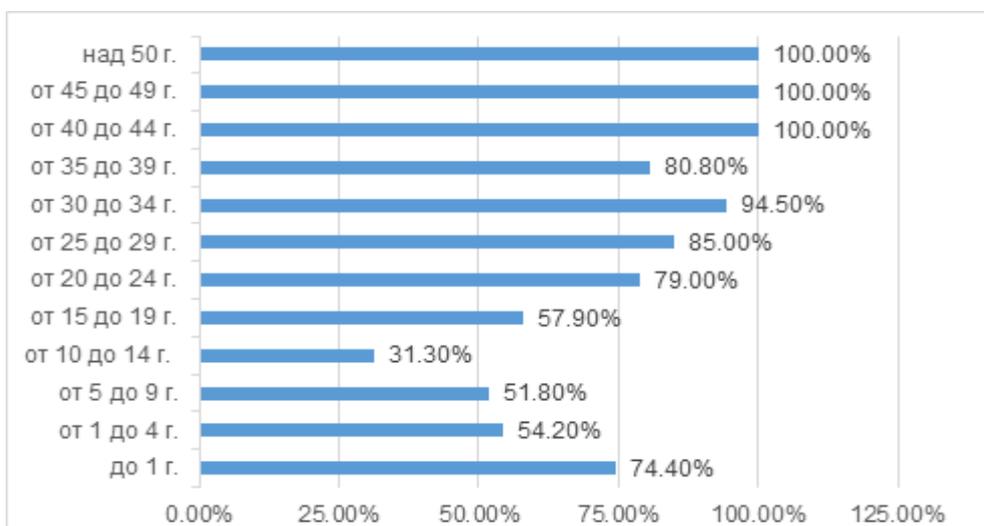


Статистически значими разлики бяха доказани при анализа на приема на антивирусни препарати в различните възрастови групи ($p(\chi) < 0,001$). Най-висок е бил относителният дял на прием на антивирусни препарати във възрастовите

групи 40-44 г., 45-49 г. и над 50 г. – 100 %. Следван от 94,5% при 30-34 годишни, 25-29 г. – 85%, 35-39 г. – 80,9%, 20-24 г. – 79%. Във възрастта до 1 г. болните са били лекувани с антивирусни препарати в 74,4% от случаите. Относителните дялове на децата, приемали зовиракс и ацикловир в групите 1-4 г. и 5-9 години са били съответно 54,2% и 51,8%.

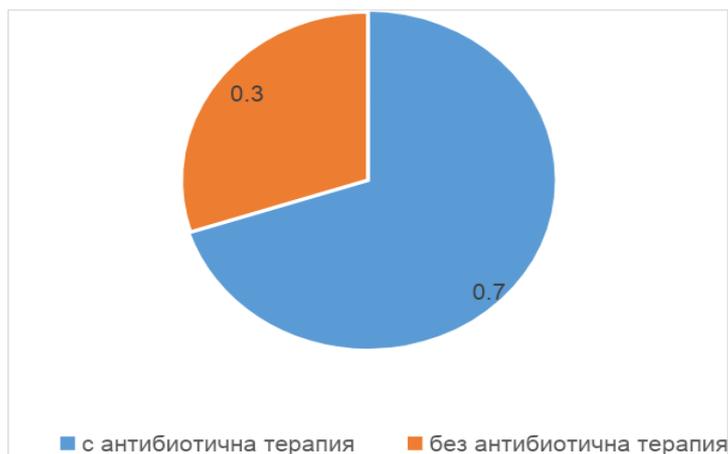
Най-нисък относителният дял на прием на противовирусни лекарства е бил при възрастта 10-14 г.- 31,3% (фиг. 27).

Фигура 27. Разпределение на болните по възрастови групи според приема на антивирусни препарати.



Допълнително бяха проучени и анализирани болни според приема на антибиотик. Общо 400 болни с варицела за периода 2012-2018 г. бяха обхванати. При 70% (n=280/400) от хоспитализираните е бил прилаган поне един антибиотик, докато при останалите 30% (n=120/400) не се е налагало такова лечение. Най - прилаган антибиотичен препарат се оказа цефтриаксон – назначаван е в 59,3% (n=237/400) от случаите.

Фигура 28. Разпространение на болните според приема на антибиотик.



Настоящото проучване на 336 болни, хоспитализирани за период от 7 години (2012-2018 година) показва, че варицела може да доведе до усложнения, тежко протичане и смърт. Заболяването не трябва да се подценява, въпреки ниския леталитет.

4. Имунологични изследвания

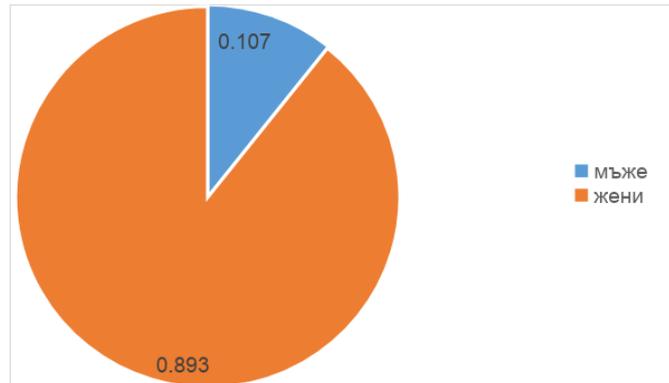
4.1. Сероепидемиологично проучване върху наличието на протективни антитела при медицински персонал от рискови отделения.

През 2018г. беше проведено изследване по метода ELISA за тестване на 84 серумни проби за anti-VZV IgG (EUROIMMUN Analyzer I-2P) с кит Anti-VZV ELISA (IgG) на фирма Euroimmun с LOT E171010BY. Резултатите бяха изчислени на база на калибровъчна крива, построена чрез 4 броя калибратори. Пробите бяха

на 84 медицински служители на клиники по Детска хирургия, Педиатрия и генетични заболявания, Анестезиология и интензивно лечение, Акушерство и гинекология към „УМБАЛ Свети Георги“ ЕАД.

Сред изследваните лица преобладаваха тези от женски пол (n=75). На фиг. 29 е показано, че 89,3% от далите проби за anti-VZV IgG бяха жени, а само 10,7% мъже.

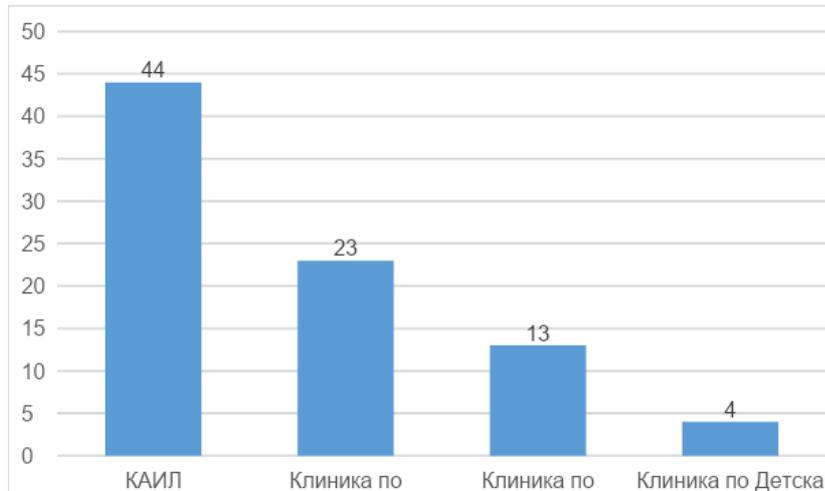
Фигура 29. Разпределение на изследваните лица по пол.



В изследването се включиха най-много служители от Клиника по Анестезиология и интензивно лечение (n=44). От Клиника по Педиатрия и генетични заболявания- (n=23) служители, следвано от тези от Клиника по Акушерство и гинекология (n=13) и най-малко от Клиника по Детска хирургия (n=4).

Средна възраст на изследвания медицински персонал беше 52 (± 14) години.

Фигура 30. Разпределение на изследваните лица според клиничното им звено.



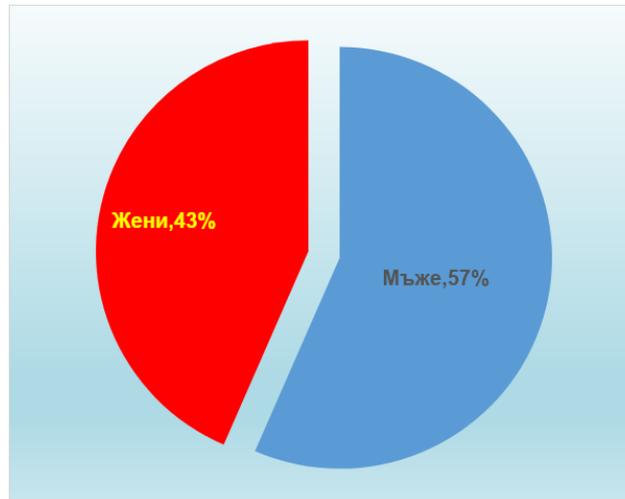
От всички изследвани 84 медицински лица в звената Клиника по Детска хирургия, Клиника по Педиатрия и генетични заболявания, Клиника по Анестезиология и интензивно лечение, Клиника по Акушерство и гинекология към „УМБАЛ Свети Георги“ ЕАД само един служител от женски пол на възраст 27 г. беше без наличие на протективни anti-VZV IgG. Стойностите ѝ бяха 23,75 IU/L, което е отрицателен резултат според референтните стойности на (EUROIMMUN Analyzer I-2P) с кит Anti-VZV ELISA (IgG) на фирма Euroimmun с LOT E171010BY. Въпросното медицинско лице беше ваксинирано по препоръка на епидемиолог с две дози моно ваксина срещу варицела с интервал от 2 месеца. Данните от нашето проучване кореспондират с тези на Петкова и колектив от проспективно сероепидемиологично проучване гр. Плевен, което доказва, че 7,7% от жените детородна възраст в плевенски регион са възприемчиви на варицела зостер вирус.

4.2. Промени в нивото на серумните имуноглобулини А, G и M при болни от варицела.

Беше извършено имунологично изследване, обхващащо 23 пациенти с варицела, хоспитализирани в Клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив през 2018 година чрез взимане на венозна кръв в моновети от 6 ml с литиев хепарин между 5-6 ден и 10-12 ден от началото на обрива. Кръвните проби бяха изследвани в Лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив.

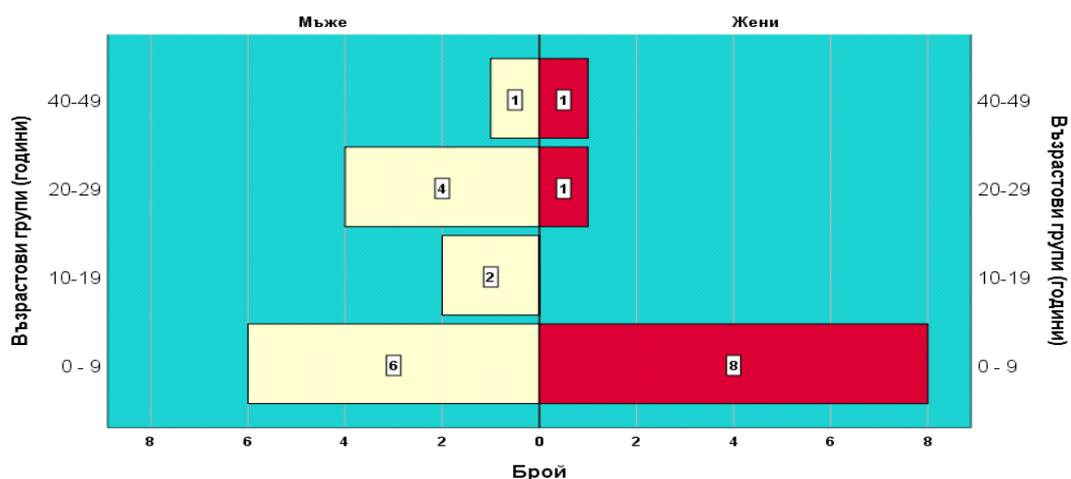
Изследваният контингент е със средна възраст $12,89 \pm 13,33$ години в диапазона 5 месеца – 46 години. От включените в извадката участници в проучването 13 (56,5%) са мъже и 10 (43,5%) жени (фиг. 31).

Фигура 31. Честотно разпределение на изследвания контингент по пола принадлежност.



Възрастовата група с най-голяма численост ($n=6$) при мъжете е 0-9 години, следвана от 20-29 години с 4, а с най-малка ($n=1$) – 40-49 години. При жените с най-голяма численост ($n=8$) е възрастова група 0-9 години, следвана от 20-29 и 40-49 години с по 1, а с най-малка ($n=0$) – 10-19 години (фиг. 32). И при двата пола няма участници в проучването във възрастовия интервал 30-39 години.

Фигура 32. Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи



Всичките 23 болни от варицела бяха хоспитализирани по клиничен критерий. Клиничното състояние на всичките изследвани пациенти е налагало незабавно хоспитализиране.

На табл. 7 са показани резултатите от вариационния анализ на изследваните серумни имуноглобулини имуноглобулини А, G, М, възрастта и деня на обрива. С най-висок коефициент на вариация от представените в табл. 7 показатели е възрастта, а с най-нисък – ден на обрива.

Таблица 7. Вариационен анализ на възрастта, ден на обрива и изследваните имуноглобулини

Показатели	n	SD	Медиана	IQR		Min	Max	V(%)	
				25-ти перцентил	75-ти перцентил				
Възраст (години)	23	12,89	13,33	6,00	4,00	23,0	0,42	46,00	103,4
Ден на обрива	23	8,74	1,81	9,00	8,00	10,00	4,00	11,00	20,7
IgG (g/l)	23	11,38	3,86	10,09	9,33	14,57	6,26	18,85	33,9
IgM (g/l)	23	1,84	0,78	1,71	1,37	2,09	1,03	4,17	42,4
IgA (g/l)	23	2,01	1,73	1,68	0,91	2,68	0,43	8,93	86,1

Серумните имуноглобулини от клас G (IgG) бяха повишени при едно дете във възрастова група 1-4 г., при 2 деца от 5-9 години и при едно дете във възрастта 10-14 години. Стойности под нормата не бяха регистрирани при никой от изследваните болни с варицела. При 19 пациента хоспитализираните стойностите на IgG бяха в рамките на референтните стойности.

Серумните имуноглобулини М (IgM) бяха със завишени стойности при 3 деца във възрастови групи 5-9г. (n=1/23) и 10-14г. (n=2/23). Стойности под нормата не бяха отчетени и при останалите 20 изследвани болни с варицела резултатите на IgM бяха в рамките на референтните стойности.

Серумните имуноглобулини А (IgA) бяха завишени отново във възрастта 5-9 г. (n=2/23) при 2 деца и 10-14г. (n=1/23) при 1 дете. Стойности под нормата не бяха отчетени и при останалите 20 изследвани болни с варицела резултатите на IgA бяха в рамките на референтните стойности.

Таблица 8. Брой болни с повишени стойности на серумните имуноглобулини разпределени по възрастови групи.

Серумните имуноглобулини	до 1 г.	от 1 до 4 г.	от 5 до 9 г.	от 10 до 14 г.	от 20 до 24 г.	от 25 до 29 г.	от 45 до 49 г.	Общо
IgG		1	2	1				4
IgM			1	2				3
IgA			2	1				3

При две от изследваните пациентки се доказаха повишения в нивото на серумните имуноглобулини А, G и M извън горната граница. Лицата бяха 5 и 6 годишна възраст с усложнения пustuлизация на обрива и абсцес. При други четирима пациенти нивата съответно на един показател бяха над горна граница-при един завишени нива на серумните имуноглобулини А (IgA), при един на серумните имуноглобулини М (IgM) и при двама на серумните имуноглобулини G (IgG).

При останалите 17 изследвани болни с варицела нямаше отклонения извън референтните стойности на серумните имуноглобулини А, М, G.

При всички 23 болни с варицела беше диагностицирано усложнение. Най-често беше доказвана пustuлизация на обрива (n=11/23). При трима пациенти заболяването варицела беше усложнено с церебелит (n=3/23), с пневмония при двама (n=2/23). Бронхит беше диагностициран при двама (n=2/23). По един пациент имаше с съответно с тонзилит (n=1/23), стрептококова инфекция (n=1/23), инвазия в лигавици (n=1/23) , абсцес (n=1/23) и гнойна ангина (n=1/23).

Таблица 9. Сравнителен анализ на усложненията по IgG

№	Усложнения	n		SD
1	Пневмония	2	8,55	1,98
2	Гнойна ангина	1	8,64	.
3	Инвазия в лигавици	1	9,33	.
4	Тонзилит	1	10,96	.
5	Стрептококова инфекция	1	11,26	.
6	Пустулизация	11	11,49	4,24
7	Церебелит	3	11,89	6,20
8	Бронхит	2	12,91	2,34
9	Абсцес	1	16,66	.

Таблица 10. Сравнителен анализ на усложненията по IgM

№	Усложнения	n		SD
1	Пневмония	2	1,46	0,04
2	Церебелит	3	1,55	0,37
3	Бронхит	2	1,57	0,42
4	Инвазия в лигавици	1	1,75	.
5	Пустулизация	11	1,77	0,80
6	Гнойна ангина	1	1,78	.
7	Стрептококова инфекция	1	2,09	.
8	Тонзилит	1	2,38	.
9	Абсцес	1	4,17	.

Таблица 11. Сравнителен анализ на усложненията по IgA

№	Усложнения	n		SD
1	Гнойна ангина	1	0,78	.
2	Бронхит	2	1,12	0,26
3	Пневмония	2	1,33	1,28
4	Церебелит	3	1,53	1,13
5	Инвазия в лигавици	1	1,68	.
6	Пустулизация	11	1,89	0,94
7	Стрептококова инфекция	1	2,20	.
8	Тонзилит	1	2,28	.
9	Абсцес	1	8,93	.

Като следваща стъпка в анализа на данните бяха определени в количествен план нормалните и абнормни стойности на изследваните серумни имуноглобулини. Наблюдават се две категории – нормални и наднормени стойности (фигура 33). Последните варират между 17,4 и 21,7%.

Фигура 33. Нормални и наднормени стойности на изследваните серумни имуноглобулини.



При серумните имуноглобулини не се установява сигнификантна зависимост с възрастта (табл.12).

Таблица 12. Сравнителен анализ на възрастта при нормалните и наднормени серумни имуноглобулини

Серумни имуноглобулини	Нормални			Наднормени			P
	n		SD	n		SD	
IgG	19	10,23	9,25	4	25,50	23,10	0,162
IgM	18	15,28	14,17	5	4,28	2,31	0,150
IgA	19	14,50	14,19	4	5,25	0,96	0,505

По отношение деня на обрива отново липсва статистически значима зависимост с нормалните и наднормени стойности на серумните имуноглобулини (табл. 13).

Таблица 13. Сравнителен анализ на деня на обрива при нормалните и наднормени серумни имуноглобулини

Серумни имуноглобулини	Нормални			Наднормени			P
	n		SD	n		SD	
IgG	19	8,58	1,89	4	9,50	1,29	0,409
IgM	18	8,50	1,95	5	9,60	0,89	0,325
IgA	19	8,53	1,87	4	9,75	1,26	0,228

Като следваща стъпка в анализа на данните беше потърсено наличието на зависимост между усложненията и нормалните и абнормни стойности на изследваните серумни имуноглобулини. Независимо от малкия брой случаи при повечето от усложненията, наличието на усложнението пустилузация корелира еднопосочно с наличието на абнормни стойности на повечето от изследваните имуноглобулини.

Таблица 14. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на IgG ($p=0,733$)

Усложнения	Честота	Нормални	Наднормени	Общо
Церебелит	n	2	1	2
	%	10,5	25,0	10,5
Тонзилит	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	5,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	5,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	5,3
Пустулизация	n	9	2	9
	%	47,4	50,0	47,4
Пневмония	n	2	0	2
	%	10,5	0,0	10,5
Абсцес	n	0	1	0
	%	0,0	25,0	0,0
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	5,3
Бронхит	n	2	0	2
	%	10,5	0,0	10,5
Общо	n	2	1	2
	%	10,5	25,0	10,5

Таблица 15. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на IgM ($p=0,731$)

Усложнения	Честота	Нормални	Наднормени	Общо
Церебелит	n	3	0	3
	%	16,7	0,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	5,6	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	5,6	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	5,6	0,0	4,3
Пустулизация	n	8	3	11
	%	44,4	60,0	47,8
Пневмония	n	1	1	2
	%	5,6	20,0	8,7
Абсцес	n	0	1	1
	%	0,0	20,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	5,6	0,0	4,3
Бронхит	n	2	0	2
	%	11,1	0,0	8,7
Общо	n	18	5	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 16. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на IgA ($p=0,733$)

Усложнения	Честота	Нормални	Наднормени	Общо
Церебелит	n	3	0	3
	%	15,8	0,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Пустулизация	n	8	3	11
	%	42,1	75,0	47,8
Пневмония	n	2	0	2
	%	10,5	0,0	8,7
Абсцес	n	0	1	1
	%	0,0	25,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Бронхит	n	2	0	2
	%	10,5	0,0	8,7
Общо	n	19	4	23
	%	100,0	100,0	100,0

Изследване на клетъчен имунитет при болни от варицела

При описаното в точка 4.2. проучване бяха изследвани лимфоцити чрез взимане на венозна кръв в моновети от 6 ml с литиев хепарин между 5-6 ден и 10-12 ден от началото на обрива.

Всичките 23 болни от варицела бяха хоспитализирани по клиничен критерий. Клиничното състояние на всичките изследвани пациенти е налагало незабавно хоспитализиране.

При 6 от изследваните лица се установи повишаване на абсолютният брой на Т лимфоцитите. Това бяха едно дете на възраст 5-9 г., две на 10-14 г., един възрастен във възрастта 20-24 г. и двама в 25-29 годишна възраст. При останалите 17 изследвани болни с варицела не се доказа отклонение в стойностите на Т лимфоцитите. Нямаше болни с резултат под минималната граница на референтните стойности.

Абсолютният брой на левкоцитната субпопулация - общи Т клетки CD3+ беше завишен при 4 болни: при двама във възрастова група 25-29 г., при 1 във възраст 20-24 г. и при 1 в 5-9 годишна възраст. При останалите 19 пациенти нямаше отклонение от нормата. Понижение в абсолютния брой на левкоцитната субпопулация - общи Т клетки CD3+ не беше регистрирано.

Абсолютният брой на левкоцитната субпопулация Т-хелпери CD3+ CD4+ беше завишен при трима пациента във възрастовите групи 10-14 г., 20-24 г. и 25-29 г. Под долна референтна граница бяха стойностите на едно дете в 5-9 годишна възрастова група. При останалите 19 изследвани болни с варицела нямаше отклонение в стойностите на абсолютният брой на левкоцитната субпопулация Т-хелпери CD3+ CD4+.

Абсолютният брой на левкоцитната субпопулация- Т-супресорно-цитоксични CD3+ CD8+ беше завишен при 6 от изследваните пациенти. Двама бяха във възрастта 25-29 г. и по един във възрастовите групи 5-9 г., 10-14 г., 20-24 г. и 45-49 г. Стойности под долната референтна граница не бяха получени. При останалите 17 болни от варицела не бяха регистрирани отклонения в абсолютния брой на левкоцитната субпопулация Т-супресорно-цитоксични CD3+ CD8+.

Абсолютният брой на левкоцитната субпопулация общи В клетки CD19+ е бил завишен при 3 болни с варицела. Двама от болните с повишен абсолютен брой бяха във възрастта 10-14 г. и един във възрастова група 25-29 години. Понижени стойности имаше при 4 лица- едно дете до 1 г., при две деца във възрастта 5-9 г. и при един възрастен в групата 45-49 г. При останалите 16 изследвани пациенти абсолютният брой на левкоцитната субпопулация Т-супресорно-цитоксични CD3+ CD8+ бяха в нормални референтни граници.

Абсолютният брой на левкоцитната субпопулация NK клетки CD3+ CD56+ се доказва повишен при 2 болни във възрастовата група 10-14 г. и 25-29 г. При едно дете във възрастта 1-4 години стойностите бяха под долната граница. При останалите 20 изследвани лица с варицела абсолютният брой на левкоцитната субпопулация NK клетки CD3+ CD56+ беше в рамките на референтните стойности.

Процентът на левкоцитна субпопулация общи Т клетки CD3+ беше над нормата само при едно лице с варицела във възрастовата група 0-4 г. При останалите изследвани пациенти нямаше отклонения в референтните стойности.

При 5 от изследваните пациенти имаше понижени стойности на процент на левкоцитна субпопулация Т-хелпери CD3+ CD4+. При две деца във възрастта 5-9 години, при двама възрастни на 25-29 години и при едно лице във възрастовата група 45-49 г.

Процентът на левкоцитната субпопулация Т-супресорни-цитоксични CD3+ CD8+ беше завишен при 6 пациенти с варицела. Те бяха по един във възрастови групи до 1 г., 5-9 г., 20-24 г. и 45-49 г. и при двама души във възрастта 25-29 г. При останалите изследвани болни нямаше отклонение в референтните стойности.

Стойностите на процента на левкоцитна субпопулация Общи В клетки CD19+ при 6 от изследваните пациенти бяха под долна граница, а при 3ма над горна граница. При две деца на възраст до 2 години, както и други при четирима пациенти в съответните възрастови групи- 1-4 г., 5-9 г., 25-29 г. и 45-49 г. се доказаха стойности под долна граница. Референтни стойности над горна граница се наблюдаваха при болни във възрастта 5-9 г., 10-14 г. и 25-29 г. Общо при 9 лица процентът на левкоцитна субпопулация- Общи В клетки CD19+ беше

с отклонение от референтните стойности. При останалите 14 изследвани болни с варицела нямаше отклонения.

При трима пациенти с варицела стойности на процента на левкоцитна субпопулация NK клетки CD3+CD56+ бяха под долна граница. Те бяха във възрастовите групи 1-4 г., 5-9 г. и 25-29 г.. При останалите 20 изследвани лица нямаше отклонения в стойностите на процента на левкоцитна субпопулация NK клетки CD3+CD56+.

Стойностите на индекс CD4+/CD8+ бяха под долната граница при 6 пациенти с варицела. Те бяха: двама във възрастова група 5-9 г., един 10-14 г., двама във 25-29 г. възраст и един -45-49 г. При останалите 17 изследвани пациенти нямаше отклонение от референтните стойности.

Най-висок коефициент на вариация е CD19+ като брой, а с най-нисък – %CD3+.

От представените хистограми става ясно, че:

Честотното разпределение на повечето показатели е статистически достоверно различно от нормалното.

Изключение правят CD3+, %CD3+, %CD3+CD4+, %CD19+ и INDEX CD4/CD8.

Таблица 17. Вариационен анализ на изследваните лимфоцитни популации

Показатели	n	SD	Медиана	IQR		Min	Max	V(%)	
				25-ти перцентил	75-ти перцентил				
Лимфоцити (N*10 ⁶ /L)	23	3,47	1,91	3,35	1,91	4,82	1	8	55,0
CD3+ (N*10 ⁶ /L)	23	2,34	1,26	1,99	1,38	3,17	1	5	53,8
CD3+CD4+ (N*10 ⁶ /L)	23	1,12	0,67	0,90	0,64	1,65	0	3	59,8
CD3+CD8+ (N*10 ⁶ /L)	23	1,10	0,69	0,79	0,63	1,77	0	3	62,7
CD19+ (N*10 ⁶ /L)	23	0,64	0,57	0,57	0,31	0,69	0	3	89,1
%CD3+	23	68,00	9,45	69,00	60,00	76,00	42	81	13,9
%CD3+CD4+	23	32,61	8,66	34,00	27,00	39,00	19	50	26,6
%CD3+CD8+	23	31,78	9,86	32,00	25,00	36,00	20	58	31,0
%CD19+	23	17,76	9,22	17,10	10,40	25,10	4	36	51,9
Index CD4/CD8	23	1,13	0,46	1,06	0,86	1,38	0	2	40,7

При всички 23 болни с варицела беше диагностицирано усложнение. Най-често беше доказвана пустулизация на обрива (n=11/23). При трима пациенти заболяването варицела беше усложнено с церебелит (n=3/23), с пневмония при двама (n=2/23). Бронхит беше диагностициран при двама (n=2/23). По един пациент имаше с съответно с тонзилит (n=1/23) , стрептококова инфекция (n=1/23), инвазия в лигавици (n=1/23) , абсцес (n=1/23) и гнойна ангина (n=1/23).

Установени са 9 усложнения, като на фиг. 34 се вижда, че:

- С най-висок относителен дял (47,8%) е усложнението пустулизация, следвано от церебелит с 13,0%;

- С единични бройки (по 4,3%) са гнойна ангина, абсцес, инвазия в лигавици, стрептококова инфекция и тонзилит.

Статистическа представителност има единствено усложнението пусулузация. Сравнителният анализ на усложненията по възраст, ден на обрива, изследваните имуноглобулини, лимфоцити и лимфоцитни популации е показан на табл. 18- 28, като усложненията са ранжирани по възходящ ред на средните стойности на включения в съответната таблица показател. При класация от 9 елемента централните места са 4, 5 и 6. Усложнението пусулузация е заемало 4-то място 2 пъти, 5-то място 4 пъти и 6-то място 9 пъти. Това показва, че стойностите на пусулузацията по изследваните показатели са около средните с известен превес към по-високите.

Останалите усложнения нямат статистическа представителност, поради което надеждни статистически изводи за тях не могат да бъдат направени.

Фигура 34. Честотно разпределение на пациентите по усложнения

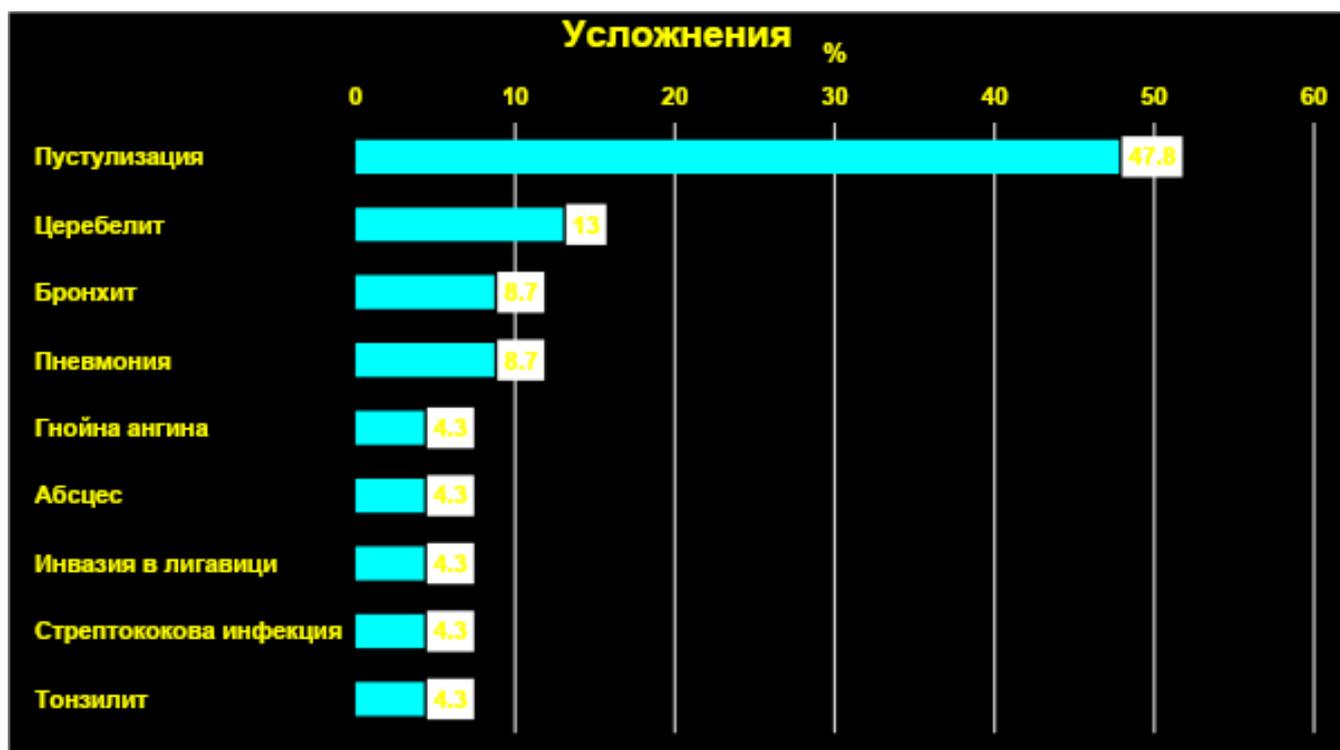


Таблица 18. Сравнителен анализ на усложненията по възраст

№	Усложнения	n	SD
1	Гнойна ангина	1	2,00 .
2	Абсцес	1	5,00 .
3	Бронхит	2	7,50 6,36
4	Стрептококова инфекция	1	9,00 .
5	Пневмония	2	11,71 15,97
6	Пустулизация	11	11,82 13,70
7	Тонзилит	1	20,00 .
8	Церебелит	3	21,00 21,93
9	Инвазия в лигавици	1	29,00 .

Таблица 19. Сравнителен анализ на усложненията по ден на обрива

№	Усложнения	n	SD
1	Инвазия в лигавици	1	6,00 .
2	Бронхит	2	6,00 2,83
3	Тонзилит	1	8,00 .
4	Гнойна ангина	1	8,00 .
5	Пустулизация	11	8,82 1,66
6	Церебелит	3	9,67 0,58
7	Пневмония	2	10,00 0,00
8	Абсцес	1	10,00 .
9	Стрептококова инфекция	1	11,00 .

Таблица 20. Сравнителен анализ на усложненията по лимфоцити

№	Усложнения	n	SD
1	Тонзилит	1	1,66 .
2	Стрептококова инфекция	1	1,91 .
3	Церебелит	3	2,52 0,75
4	Пневмония	2	2,70 0,96
5	Пустулизация	11	3,36 2,01
6	Абсцес	1	3,58 .
7	Бронхит	2	4,72 0,43
8	Инвазия в лигавици	1	5,25 .
9	Гнойна ангина	1	8,09 .

Таблица 21. Сравнителен анализ на усложненията по CD3+CD4+

№	Усложнения	n	SD
1	Тонзилит	1	0,65 .
2	Стрептококова инфекция	1	0,66 .
3	Церебелит	3	0,69 0,20
4	Инвазия в лигавици	1	1,02 .
5	Пневмония	2	1,08 0,54
6	Пустулизация	11	1,11 0,74
7	Бронхит	2	1,25 0,09
8	Абсцес	1	1,73 .

9	Гнойна ангина	1	2,77	.
---	---------------	---	------	---

Таблица 22. Сравнителен анализ на усложненията по CD3+CD8+

№	Усложнения	n		SD
1	Тонзилит	1	0,61	.
2	Стрептококова инфекция	1	0,63	.
3	Церебелит	3	0,66	0,16
4	Пневмония	2	0,75	0,14
5	Абсцес	1	0,79	.
6	Пустулизация	11	1,09	0,65
7	Бронхит	2	1,49	0,46
8	Гнойна ангина	1	2,01	.
9	Инвазия в лигавици	1	2,91	.

Таблица 23. Сравнителен анализ на усложненията по CD19+

№	Усложнения	n		SD
1	Тонзилит	1	0,17	.
2	Стрептококова инфекция	1	0,20	.
3	Пневмония	2	0,52	0,19
4	Инвазия в лигавици	1	0,56	.
5	Церебелит	3	0,61	0,46
6	Пустулизация	11	0,66	0,74
7	Абсцес	1	0,69	.
8	Бронхит	2	0,78	0,22

9	Гнойна ангина	1	1,38	.
---	---------------	---	------	---

Таблица 24. Сравнителен анализ на усложненията по %CD3+

№	Усложнения	n		SD
1	Церебелит	3	59,67	18,56
2	Бронхит	2	60,50	0,71
3	Гнойна ангина	1	63,00	.
4	Пустулизация	11	69,27	8,33
5	Пневмония	2	69,50	0,71
6	Абсцес	1	72,00	.
7	Стрептококова инфекция	1	74,00	.
8	Тонзилит	1	77,00	.
9	Инвазия в лигавици	1	77,00	.

Таблица 25. Сравнителен анализ на усложненията по %CD3+CD4+

№	Усложнения	n		SD
1	Инвазия в лигавици	1	20,00	.
2	Бронхит	2	27,00	4,24
3	Церебелит	3	28,33	10,07
4	Пустулизация	11	32,64	8,73
5	Стрептококова инфекция	1	34,00	.
6	Гнойна ангина	1	34,00	.
7	Пневмония	2	38,50	6,36
8	Тонзилит	1	39,00	.

9	Абсцес	1	48,00	.
---	--------	---	-------	---

Таблица 26. Сравнителен анализ на усложненията по %CD3+CD8+

№	Усложнения	n		SD
1	Абсцес	1	22,00	.
2	Гнойна ангина	1	25,00	.
3	Церебелит	3	27,00	7,55
4	Пневмония	2	28,50	4,95
5	Бронхит	2	31,00	7,07
6	Пустулизация	11	32,55	10,47
7	Стрептококова инфекция	1	33,00	.
8	Тонзилит	1	37,00	.
9	Инвазия в лигавици	1	56,00	.

Таблица 27. Сравнителен анализ на усложненията по %CD19+

№	Усложнения	n		SD
1	Тонзилит	1	10,20	.
2	Стрептококова инфекция	1	10,40	.
3	Инвазия в лигавици	1	10,60	.
4	Бронхит	2	16,95	6,29
5	Гнойна ангина	1	17,10	.
6	Пустулизация	11	17,98	10,20
7	Абсцес	1	19,10	.
8	Пневмония	2	19,25	0,35

9	Церебелит	3	23,63	16,08
---	-----------	---	-------	-------

Таблица 28. Сравнителен анализ на усложненията по Index CD4/CD8

№	Усложнения	n		SD
1	Инвазия в лигавици	1	0,35	.
2	Бронхит	2	0,89	0,33
3	Церебелит	3	1,04	0,07
4	Стрептококова инфекция	1	1,05	.
5	Тонзилит	1	1,07	.
6	Пустулизация	11	1,11	0,46
7	Гнойна ангина	1	1,38	.
8	Пневмония	2	1,39	0,47
9	Абсцес	1	2,19	.

Като следваща стъпка в анализа на данните бяха определени в количествен план нормалните и абнормни стойности на лимфоцитни популации. При лимфоцитните популации (в абсолютен брой) се установяват три категории - поднормени, нормални и наднормени стойности (фиг. 35). Относителните дялове на поднормените стойности са в интервала 13,0-21,7%, а наднормените – 13,0-34,8%. При разглеждането им като две категории – нормални и абнормни (фиг. 36), съответните интервали са:

- 52,2-65,2 % за нормалните и
- 34,8-47,8 % за абнормните;

Ако приемем, че наличието на абнормни стойности е свързано с чувствителността на съответната лимфоцитна популация към варицелата – най-чувствителна е CD3+CD8+, а най-слабо чувствителна - CD3+CD4+.

При лимфоцитните популации (в проценти) се установяват три категории - поднормени, нормални и наднормени стойности за три от тях - %CD3+, %CD3+CD4+ и CD19+, докато при %CD3+CD8+ са само нормални и наднормени, а при Index CD4/CD8 – поднормени и нормални (фиг. 37). Относителните дялове на поднормените стойности са в интервала 13,0-69,6%, а наднормените – 4,3-39,1%. При разглеждането им като две категории – нормални и абнормни (фиг. 38), съответните интервали са:

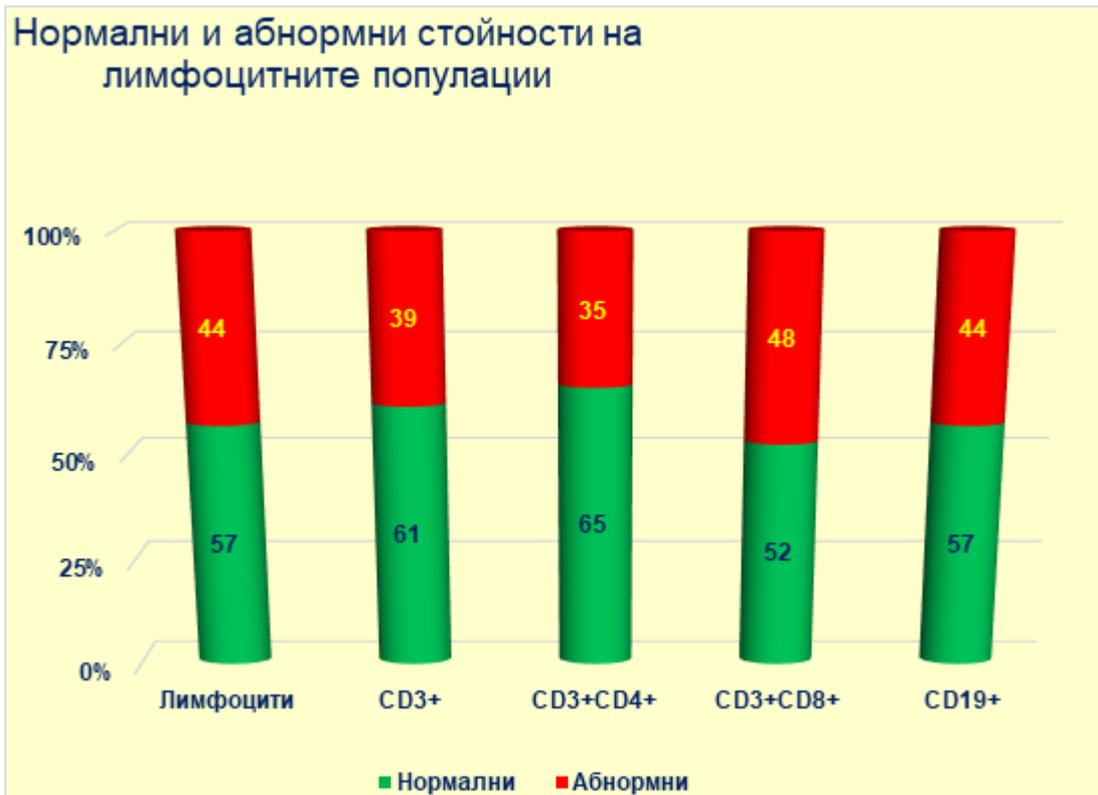
- 30,4-82,6% за нормалните и
- 17,4-69,6% за абнормните;

Ако приемем, че наличието на абнормни стойности е свързано с чувствителността на съответната лимфоцитна популация към варицелата – най-чувствителна е Index CD4/CD8, а най-слабо чувствителна - %CD3+.

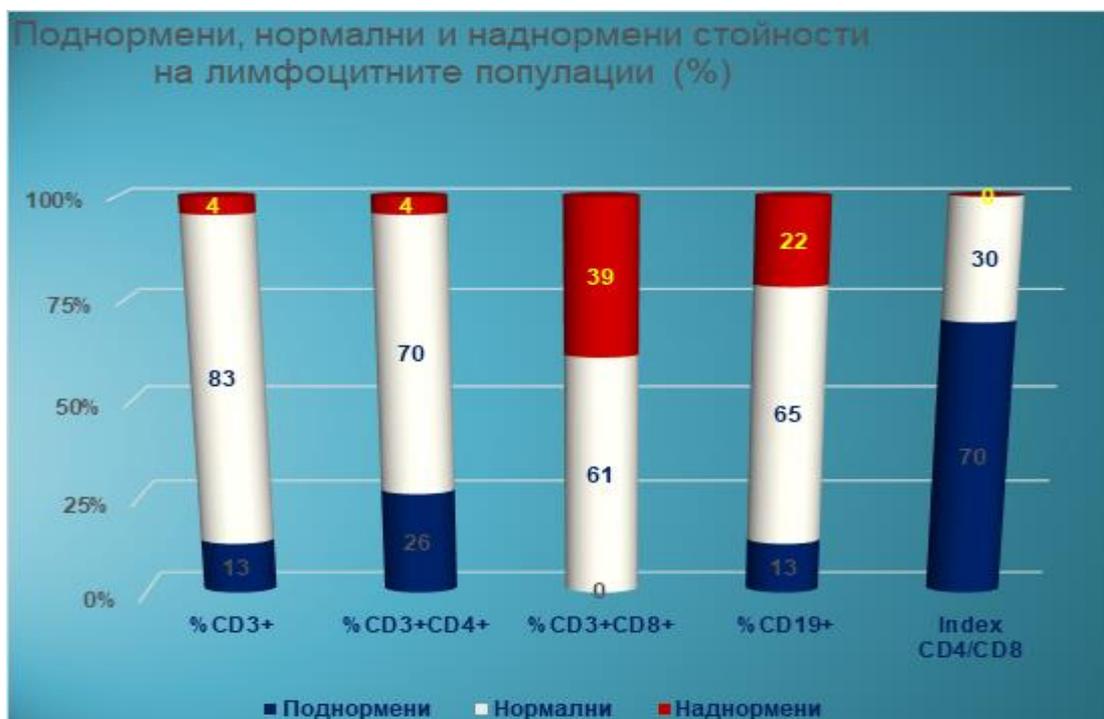
Фигура 35. Поднормени, нормални и наднормени стойности на изследваните лимфоцитни популации.



Фигура 36. Нормални и абнормни стойности на изследваните лимфоцитни популации.



Фигура 37. Поднормени, нормални и наднормени стойности на изследваните лимфоцитни популации (%).



Фигура 38. Нормални и абнормни стойности на изследваните лимфоцитни популации (%).



Тъй като възникването на абнормни стойности на изследваните лимфоцитни популации би могло да зависи не само от наличието на варицела, но и от възрастта на пациента, а денят на обрива да корелира с тях, бяха проведени следващите анализи.

При лимфоцитни популации изразени в брой не се установява сигнификантна зависимост с възрастта (табл. 24), докато при изразените в проценти нормални стойности на %CD3+CD4+, %CD3+CD8+ и Index CD4/CD8 се наблюдават статистически достоверно по-високи средни стойности на възрастта (табл. 25).

Таблица 29. Сравнителен анализ на възрастта при нормалните и абнормни лимфоцитни популации

Лимфоцитни популации	Нормални		Наднормени		P		
	n	SD	n	SD			
Лимфоцити	13	14,08	15,40	10	11,34	10,65	0,927
CD3+	14	13,10	15,24	9	12,56	10,54	0,600
CD3+CD4+	15	13,93	15,25	8	10,93	9,30	0,925
CD3+CD8+	12	14,70	15,97	11	10,91	10,11	0,786
CD19+	13	14,00	12,97	10	11,44	14,35	0,446

Таблица 30. Сравнителен анализ на възрастта при нормалните и абнормни лимфоцитни популации (%)

Лимфоцитни популации (%)	Нормални		Наднормени		P		
	n	SD	n	SD			
%CD3+	19	14,29	14,24	4	6,25	3,86	0,366
%CD3+CD4+	16	16,34	14,65	7	5,00	3,27	0,033
%CD3+CD8+	14	7,10	6,39	9	21,89	16,51	0,046
%CD19+	15	12,03	13,03	8	14,50	14,64	0,392
Index CD4/CD8	7	3,35	2,19	16	17,06	14,06	0,004

По отношение деня на обрива отново липсва статистически значима зависимост с нормалните и наднормени стойности лимфоцитните популации (този път в проценти) (табл. 31), докато при изразените в абсолютен брой

нормални стойности на CD3+ и CD3+CD8+ се установяват статистически достоверно по-високи средни стойности на деня на обрива (табл. 30).

Таблица 31. Сравнителен анализ на деня на обрива при нормалните и абнормни лимфоцитни популации

Лимфоцитни популации	Нормални			Наднормени			P
	n		SD	n		SD	
Лимфоцити	13	9,23	1,92	10	8,10	1,52	0,067
CD3+	14	9,29	1,86	9	7,89	1,45	0,033
CD3+CD4+	15	8,60	2,03	8	9,00	1,41	0,626
CD3+CD8+	12	9,58	1,08	11	7,82	2,04	0,032
CD19+	13	14,00	12,97	10	11,44	14,35	0,416

Таблица 32. Сравнителен анализ на деня на обрива при нормалните и абнормни лимфоцитни популации (%).

Лимфоцитни популации (%)	Нормални			Наднормени			P
	n		SD	n		SD	
%CD3+	19	8,53	1,87	4	9,75	1,26	0,228
%CD3+CD4+	16	8,75	1,61	7	8,71	2,36	0,967
%CD3+CD8+	14	8,57	1,95	9	9,00	1,66	0,643
%CD19+	15	8,67	1,91	8	8,88	1,73	0,925
Index CD4/CD8	7	8,86	1,57	16	8,69	1,96	0,974

Допълнително бе потърсено наличието на зависимости между възрастта и деня на обрива с лимфоцитните популации имащи по три категории (поднормени, нормални и наднормени).

Както се вижда от табл. 32-33 няма сигнификантна зависимост между възрастта и разглежданите популации.

Таблица 33. Сравнителен анализ на възрастта при поднормени, нормални и наднормени лимфоцитни популации

Лимфоцитни популации	Поднормени			Нормални			Наднормени		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Лимфоцити	4	8,85 ^a	11,60	13	14,08 _a	15,40	6	13,00 ^a	10,73
CD3+	3	11,67 ^a	12,42	14	13,10 _a	15,24	6	13,00 ^a	10,73
CD3+CD4+	5	9,28 ^a	10,26	15	13,93 _a	15,25	3	13,67 ^a	8,62
CD3+CD8+	3	11,67 ^a	12,42	12	14,70 _a	15,97	8	10,63 ^a	10,08
CD19+	5	15,48 ^a	20,07	13	14,00 _a	12,97	5	7,40 ^a	4,45

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 34. Сравнителен анализ на възрастта при поднормени, нормални и наднормени лимфоцитни популации (%)

Лимфоцитни популации (%)	Поднормени		Нормални		Наднормени	
	n	SD	n	SD	n	SD
%CD19+	3	25,33 ^a	15	12,03 ^a	5	8,00 ^a

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

За разлика от нея при деня на обрива се установяват статистически значимо по-високи средни стойности на имащите нормални стойности CD3+ и CD3+CD8+ спрямо тези с поднормени, но не и спрямо имащите наднормени, чиито средни стойности не се различават статистически от тези на останалите две категории (табл. 34). При %CD19+ разликата между средните стойности на деня на обрива при трите категории е статистически нищожна (табл. 35).

Таблица 35. Сравнителен анализ на деня на обрива при поднормени, нормални и наднормени лимфоцитни популации

Лимфоцитни популации	Поднормени			Нормални			Наднормени		
	n		SD	n		SD	n		SD
Лимфоцити	4	7,75 ^a	1,71	13	9,23 ^a	1,92	6	8,33 ^a	1,51
CD3+	3	7,00 ^a	1,00	14	9,29 ^{bc}	1,86	6	8,33 ^{ac}	1,51
CD3+CD4+	5	9,20 ^a	1,64	15	8,60 ^a	2,03	3	8,67 ^a	1,15
CD3+CD8+	3	7,00 ^a	1,00	12	9,58 ^{bc}	1,08	8	8,13 ^{ac}	2,30
CD19+	5	9,00 ^a	1,58	13	8,46 ^a	2,15	5	9,20 ^a	1,10

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 36. Сравнителен анализ на деня на обрива при поднормени, нормални и наднормени лимфоцитни популации(%)

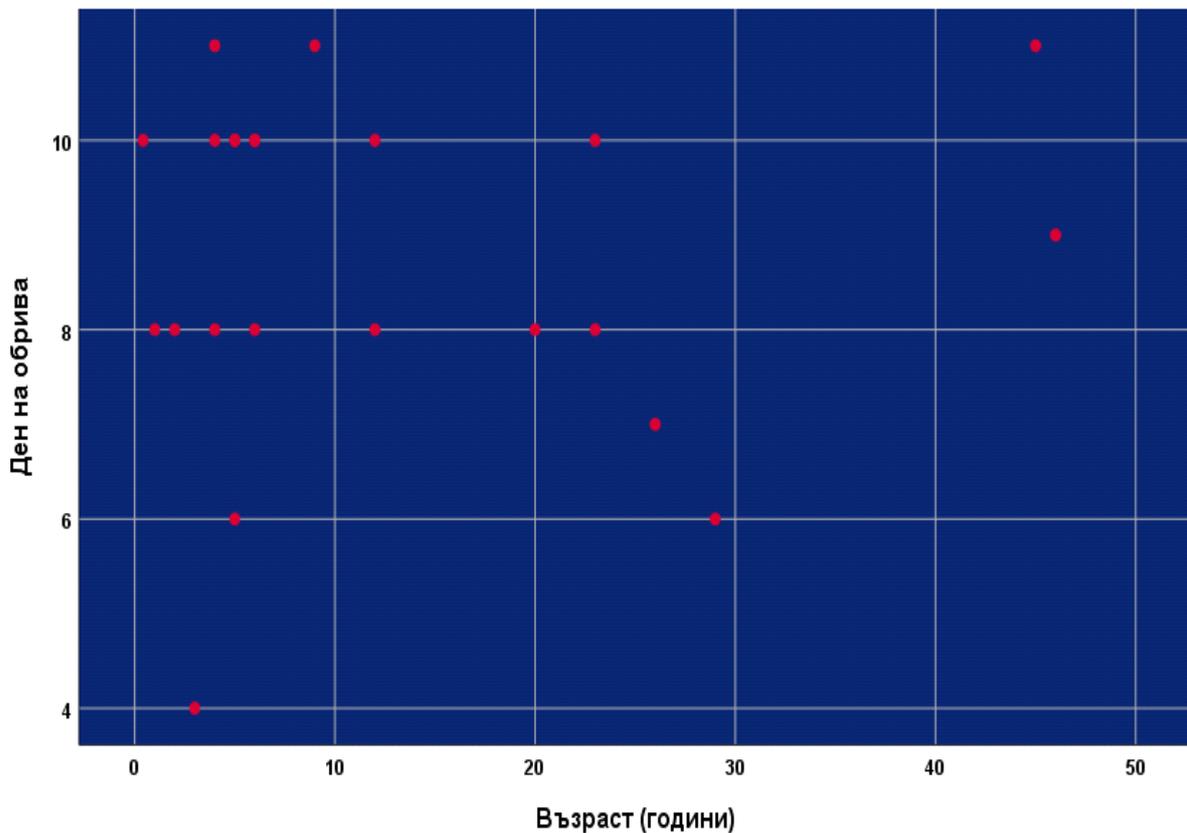
Лимфоцитни популации (%)	Поднормени			Нормални			Наднормени		
	n		SD	n		SD	n		SD
%CD19+	3	9,00 ^a	2,00	15	8,67 ^a	1,91	5	8,80 ^a	1,79

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Забележка: %CD3+CD8 и Index CD4/CD8 имат само по две категории, а при %CD3+ и %CD3+CD4+ категория «наднормни» има само по един случай, поради което не участват в анализа.

Сигнификантна корелация между възрастта и деня на обрива не бе установена (Spearman's $\rho=0,009$; $p=0,968$; фиг. 39).

Фигура 39. Диаграма на разсейване между възрастта и деня на обрива (Spearman's $\rho=0,009$; $p=0,968$).



Беше извършен анализ на зависимостта между усложненията и стойностите (нормални и абнормни) на изследваните лимфоцитни популации.

Като следваща стъпка в анализа на данните беше потърсено наличието на зависимост между усложненията и нормалните и абнормни стойности на изследваните лимфоцитни популации.

Независимо от малкия брой случаи при повечето от усложненията, от направените таблици (табл. 32-41) могат да се направят следните изводи поне за усложнението пустулузация:

- В алгебричен план, при 9 от общо 13 случая относителният дял на пациентите с абнормни стойности е по-висок спрямо този с нормалните, а при CD3+CD8+ разликата има сигнификантен характер ($p=0,048$) (табл. 35);
- Само в три от случаите – при CD19+, %CD3+CD4+ и IndexD4/D8 по-висок относителен дял имат пациентите с нормални стойности (табл. 36, 38 и 41);
- Това ни дава основание да заключим, че наличието на усложнението пустулузация корелира еднопосочно с наличието на абнормни стойности на повечето от изследваните лимфоцитни популации.

Таблица 37. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на лимфоцитите ($p=0,471$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	3	0	3
	%	23,1	0,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	0	1	1
	%	0,0	10,0	4,3
Пустулизация	n	5	6	11
	%	38,5	60,0	47,8
Пневмония	n	1	1	2
	%	7,7	10,0	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	0	1	1
	%	0,0	10,0	4,3
Бронхит	n	1	1	2
	%	7,7	10,0	8,7
Общо	n	13	10	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 38. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на CD3+ ($p=0,279$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	3	0	3
	%	21,4	0,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	7,1	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	7,1	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	0	1	1
	%	0,0	11,1	4,3
Пустулизация	n	5	6	11
	%	35,7	66,7	47,8
Пневмония	n	2	0	2
	%	14,3	0,0	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	7,1	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	0	1	1
	%	0,0	11,1	4,3
Бронхит	n	1	1	2
	%	7,1	11,1	8,7
Общо	n	14	9	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 39. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на CD3+CD4+ ($p=1,000$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	2	1	3
	%	13,3	12,5	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Пустулизация	n	6	5	11
	%	40,0	62,5	47,8
Пневмония	n	1	1	2
	%	6,7	12,5	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Бронхит	n	1	1	2
	%	6,7	12,5	8,7
Общо	n	15	8	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 40. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на CD3+CD8+ ($p=0,048$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	3	0	3
	%	25,0	0,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	8,3	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	8,3	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	0	1	1
	%	0,0	9,1	4,3
Пустулизация	n	4	7	11
	%	33,3	63,6	47,8
Пневмония	n	2	0	2
	%	16,7	0,0	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	8,3	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	0	1	1
	%	0,0	9,1	4,3
Бронхит	n	0	2	2
	%	0,0	18,2	8,7
Общо	n	12	11	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 41. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на CD19+ ($p=0,343$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	0	3	3
	%	0,0	30,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Пустулизация	n	7	4	11
	%	53,8	40,0	47,8
Пневмония	n	1	1	2
	%	7,7	10,0	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	7,7	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	0	1	1
	%	0,0	10,0	4,3
Бронхит	n	1	1	2
	%	7,7	10,0	8,7
Общо	n	13	10	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 42. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на %CD3+ ($p=0,733$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	1	2	3
	%	5,3	50,0	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Пустулизация	n	9	2	11
	%	47,4	50,0	47,8
Пневмония	n	2	0	2
	%	10,5	0,0	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	5,3	0,0	4,3
Бронхит	n	2	0	2
	%	10,5	0,0	8,7
Общо	n	19	4	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 43. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на %CD3+CD4+ ($p=0,276$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	1	2	3
	%	6,3	28,6	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	6,3	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	6,3	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	6,3	0,0	4,3
Пустулизация	n	9	2	11
	%	56,3	28,6	47,8
Пневмония	n	2	0	2
	%	12,5	0,0	8,7
Абсцес	n	0	1	1
	%	0,0	14,3	4,3
Гнойна ангина	n	0	1	1
	%	0,0	14,3	4,3
Бронхит	n	1	1	2
	%	6,3	14,3	8,7
Общо	n	16	7	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 44. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на %CD3+CD8+ ($p=0,880$).

Усложнения	Честота	Нормални	Наднормени	Общо
Церебелит	n	2	1	3
	%	14,3	11,1	13,0
Тонзилит	n	0	1	1
	%	0,0	11,1	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	7,1	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	0	1	1
	%	0,0	11,1	4,3
Пустулизация	n	6	5	11
	%	42,9	55,6	47,8
Пневмония	n	1	1	2
	%	7,1	11,1	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	7,1	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	7,1	0,0	4,3
Бронхит	n	2	0	2
	%	14,3	0,0	8,7
Общо	n	14	9	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 45. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на %CD19+ ($p=0,325$).

Усложнения	Честота	Нормални	Абнормни	Общо
Церебелит	n	0	3	3
	%	0,0	37,5	13,0
Тонзилит	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Стрептококова инфекция	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Инвазия в лигавици	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Пустулизация	n	7	4	11
	%	46,7	50,0	47,8
Пневмония	n	2	0	2
	%	13,3	0,0	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	6,7	0,0	4,3
Бронхит	n	1	1	2
	%	6,7	12,5	8,7
Общо	n	15	8	23
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 46. Анализ на зависимостта между усложненията и стойностите на Index CD4/CD8 ($p=0,499$).

Усложнения	Честота	Нормални	Поднормени	Общо
Церебелит	n	0	3	3
	%	0,0	18,8	13,0
Тонзилит	n	0	1	1
	%	0,0	6,3	4,3
Стрептококова инфекция	n	0	1	1
	%	0,0	6,3	4,3
Инвазия в лигавици	n	0	1	1
	%	0,0	6,3	4,3
Пустулизация	n	4	7	11
	%	57,1	43,8	47,8
Пневмония	n	1	1	2
	%	14,3	6,3	8,7
Абсцес	n	1	0	1
	%	14,3	0,0	4,3
Гнойна ангина	n	1	0	1
	%	14,3	0,0	4,3
Бронхит	n	0	2	2
	%	0,0	12,5	8,7
Общо	n	7	16	23

%	100,0	100,0	100,0
---	-------	-------	-------

От всичките видове усложнения на варицелната инфекция, при пустулузацията има най-съществени промени на хуморалния имунитет. Настъпилите промените в тази насока корелират еднопосочно с наличието на абнормни стойности на повечето от изследваните серумни имуноглобулини от класовете А, G и М.

- Усложнението пустулузация показва сигнификантно отражение върху съотношенията на различните клетъчни популации, свързани с имунологичния отговор на инфектираните лица. Следователно, този вид усложнение корелира с разстройване на клетъчния имунен отговор при варицела-зостер инфекцията.

5. Нагласите на медицински специалисти и родители за приложението на ваксината срещу варицела и въвеждането ѝ в имунизационния календар на Р. България.

5.1 Нагласата на медицински специалисти относно ваксината срещу варицела

Целта на проучването беше да се проучи нагласата на медицински специалисти относно ваксината срещу варицела и необходимостта от нейното приложение в България.

Беше извършено анкетно проучване за оценка на нагласата на 115 медицински специалисти относно ваксината срещу варицела през периода 19.05-29.06.2017 година. Бяха анализирани възраст, пол, специалност и др. Беше използван и статистически анализ.

Общо за периода 19.05-29.06.2017 година бяха анкетирани 115 медицински специалисти с въпросник, съдържащ 19 въпроса, условно групирани в 3 раздела:

- Социално-демографска характеристика
- Информираност на анкетирания относно варицела
- Нагласи на анкетираните

Социално-демографска характеристика показва разпределение по пол и възраст. Преобладаваха анкетираните от женски пол (78%) спрямо мъжки пол (22%).

Фигура 40. Разпределение на анкетираните по пол.



Анкетираните бяха разделени в 4 възрастови групи, които са показани на фиг. 37 (до 35г., 36-45г., 46-55г. и над 65г.) Най-висок беше процентът на анкетираните във възрастовата група 46-55г.

Фигура 41. Разпределение на анкетираните по възрастови групи.



От анкетираните 37% бяха специалисти по обща медицина, 20% специалисти по епидемиология на инфекциозните болести, 13,9% бяха специалисти по инфекциозни болести. На фиг. 40 са показани разпределението и на останалите специалисти.

Фигура 42. Разпределение на анкетираните по специалност.



От анкетираните медицински специалисти 82,6% заявиха, че са информирани за ваксината срещу варицела (какъв тип е и как се прилага), като

предимно информацията са получили от медицинска литература (56,5%), докато само 3,5% са били информирани от медицински представител.

Фигура 43. Съотношение на отговорите на въпрос „Запознати ли сте с ваксината срещу варицела?“.



Фигура 44. Съотношение на отговорите на въпрос „От къде получихте информация за ваксината?“.



На въпроса „Важно ли е да се въведе ваксината срещу варицела в имунизационния календар на Република България?“ най-голям брой от

анкетираниите определят въвеждането на ваксината като „важно“ (n=59), а 32ма души като „много важно“. Според 13 медицински специалисти не е важно въвеждането на ваксината срещу варицела в имунизационния календар.

Фигура 45. Съотношение на отговори на въпрос „Важно ли е да се въведе ваксината срещу варицела в ИК на Р България?“.



От медицинските специалисти, попълнили въпросника, 45,2% определят като много важно ваксинирането на имунокомпрометирани пациенти срещу варицела, 39,1% като важно, а 6,1% като „не е важно“.

Фигура 46. Съотношение на отговори на въпрос „Важно ли е да бъдат ваксинирани имунокомпрометирани пациенти срещу варицела?“.



Обръща се внимание на възприемчивия медицински персонал в онкологичните отделения и 31,3% от анкетираниите считат за важно те да бъдат

ваксинирани срещу варицела. Като това би предпазило техните пациенти от болестта.

Фигура 47. Съотношение на отговори на въпрос „Важно ли е да бъде ваксиниран възприемчивия медицински персонал в онкологични отделения?“.



Като важно (41,7%) и много важно (35,7%) е определена и вакцинацията на небременни жени в детеродна възраст.

Фигура 48. Съотношение на отговори на въпрос „Важно ли е да се ваксинират небременни жени в детеродна възраст?“.



Настоящият въпросник потвърждава мнението за важността от рутинна ваксината срещу варицела.

5.2. Нагласата на родители относно ваксината срещу варицела

Целта на проучването беше да се анализира нагласата на родители относно ваксината срещу варицела и необходимостта от нейното приложение в България.

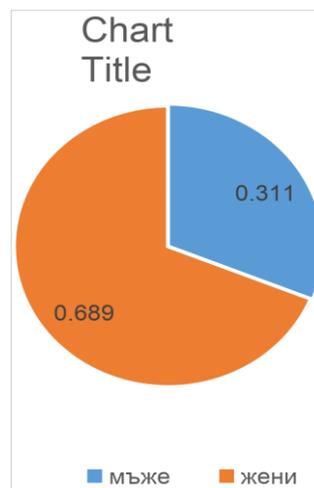
Беше извършено анкетно проучване за оценка на нагласата на 90 родители относно ваксината срещу варицела през периода 18.05-18.06.2017 година. Бяха анализирани възраст, пол др. Беше използван статистически анализ.

Общо за периода 18.05-18.06.2017 година бяха анкетирани 90 родители с въпросник, съдържащ 15 въпроса, условно групирани в 3 раздела:

- Социално-демографска характеристика
- Информираност на анкетирания относно варицела
- Нагласи на анкетираните

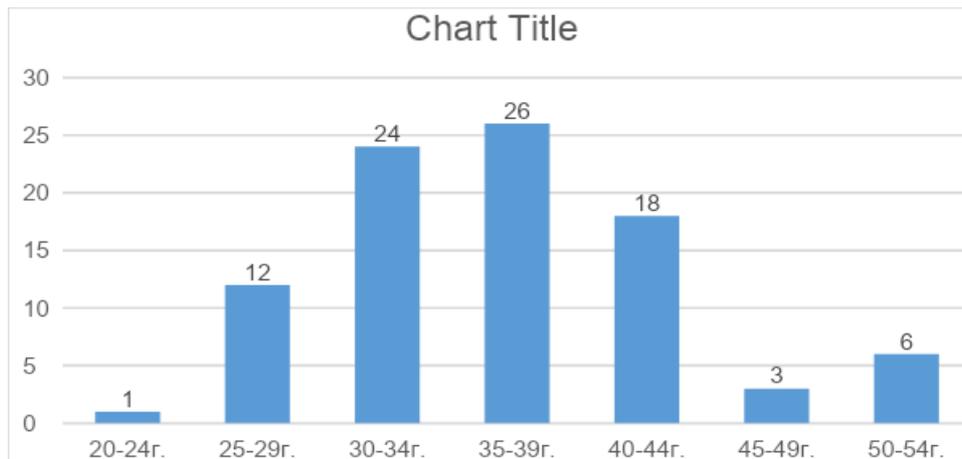
Социално-демографска характеристика показва разпределение по пол и възраст. Преобладаваха анкетираните от женски пол (68,9%) спрямо мъжки пол (31,1%).

Фигура 49. Разпределение на анкетираните по пол.



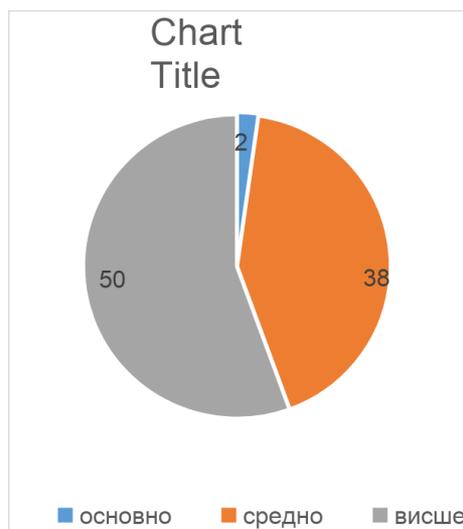
Анкетираните бяха разделени в 7 възрастови групи, които са показани на фиг. 50 (20-24г., 25-29г., 30-34г., 39-39г., 40-44г., 45-49г., 50-54г...) Най-висок беше процентът на анкетираните във възрастовата група 35-39г. – 28,9%, следван от този във възрастовата група 30-34г.- 26,7%. Най-малък брой анкетираните имаше във възрастта 20-24г. (n=1; 1,1%).

Фигура 50. Разпределение на анкетираните по възрастови групи.



От анкетираните 50 човека (55,6%) бяха с висше образование, 38 (42,2%) със средно, а двама (2,2%) с основно образование.

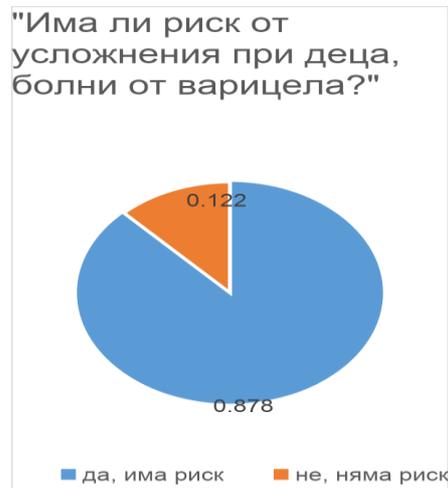
Фигура 51. Разпределение на анкетираните според образованието.



На въпроса „Знаете ли какво заболяване е варицела?“ само един от анкетираните не беше отговорил правилно и според него варицела е незаразно заболяване. Всички останали 89 лица бяха отговорили, че варицела е заразно заболяване.

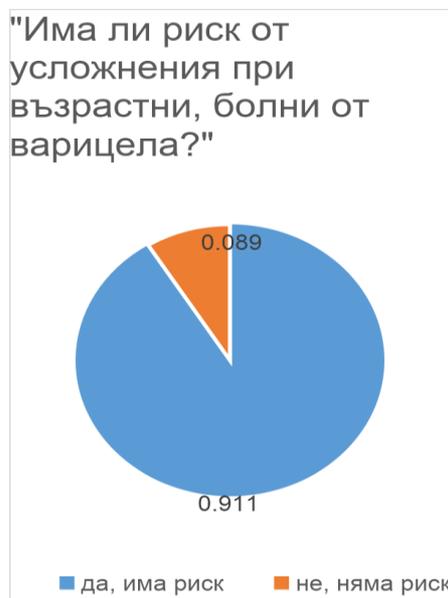
Рискът от усложнения при деца, боледуващи от варицела, беше осъзнат от 87,8% от анкетираните.

Фигура 52. Съотношение на отговорите на въпрос „Има ли риск от усложнения при деца, болни от варицела?“.



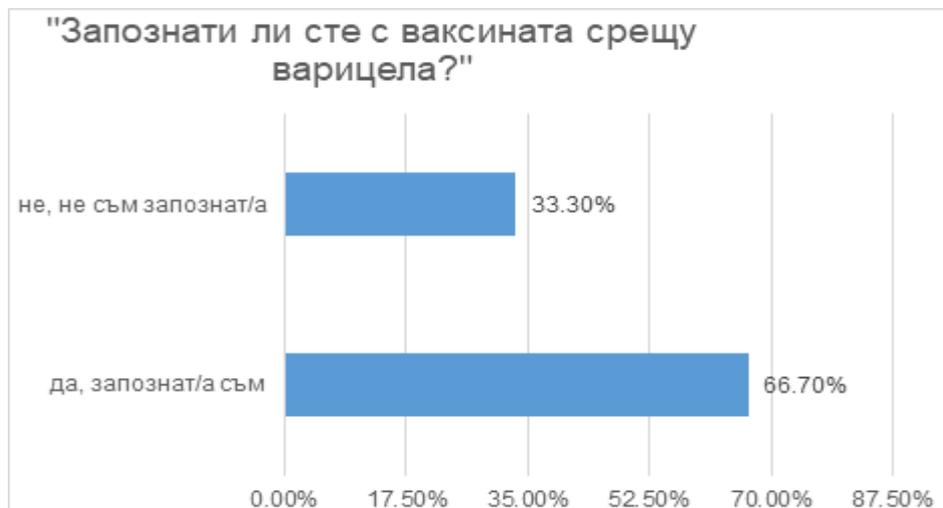
На въпроса „Има ли риск от усложнения при възрастни, болни от варицела?“ 8,9% (n=8) от анкетираните отговориха, че няма риск, а 91,1% (n=82) посочиха, че има риск от усложнения при възрастните.

Фигура 53. Съотношение на отговори на въпрос „Има ли риск от усложнения при възрастни, болни от варицела?“.



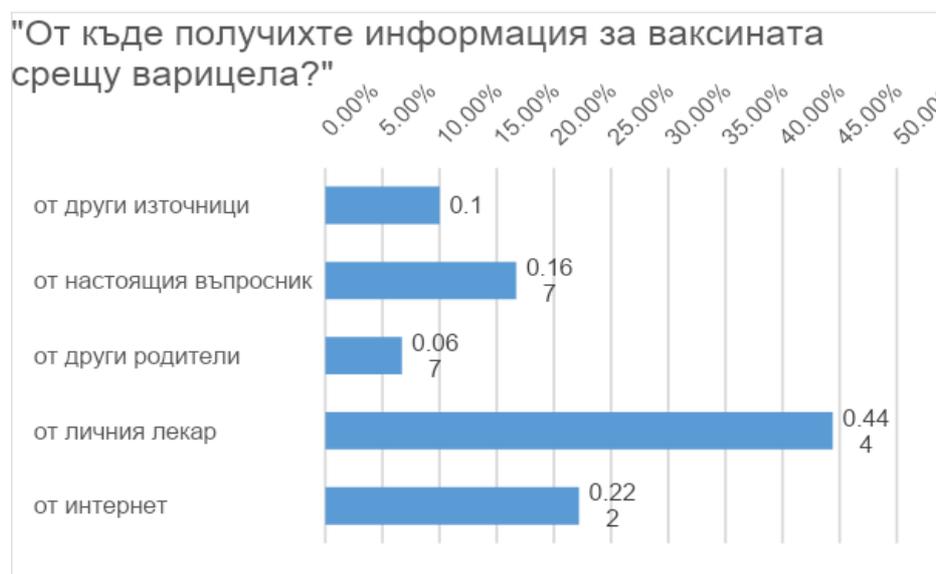
От анкетираните 66,7% (n=60) отговарят, че са били запознати със съществуването на ваксина срещу варицела преди да започнат да попълват въпросника, а 33,3% (n=30) не са били запознати.

Фигура 54. Съотношение на отговори на въпрос „Запознати ли сте с ваксината срещу варицела?“.



Личният лекар на 44,4% (n=40) от анкетираните е предоставил информация за ваксина срещу варицела, 22,2% (n=20) са се информирали от интернет източници, 16,7% (n=15) са се информирали по темата от настоящия въпросник, 10% (n=9) от други източници, а само 6,7% (n=6) от други родители.

Фигура 55. Съотношение на отговори на въпрос „От къде получихте информация за ваксината срещу варицела?“.



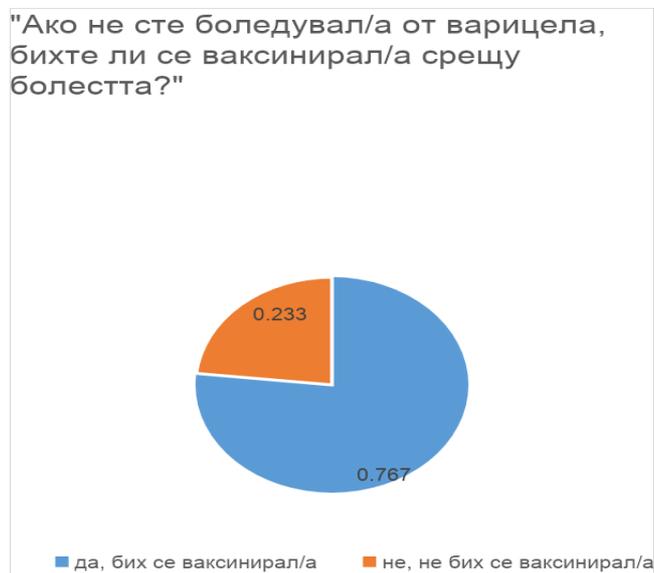
За 35,6% (n=32) от анкетирането въвеждането на ваксината срещу варицела в имунизационния календар на Република България е важно, а за 33,3% (n=30) е много важно. Докато 23,3% (n=21) заявяват, че нямат мнение, според 7,8% (n=7) не е важно въвеждането на ваксината.

Фигура 56. Съотношение на отговори на въпрос „Според Вас важно ли е да се въведе ваксината срещу варицела в ИК на Р България?“.



На въпроса „Ако не сте боледувал/а от варицела, бихте ли се ваксинирал/а с ваксина срещу болестта?“ 76,7% (n=69) отговориха положително, а 23,3% (n=21) не биха се ваксинирали.

Фигура 57. Съотношение на отговори на въпрос „Ако не сте боледувал/а от варицела, бихте ли се ваксинирал/а с ваксина срещу болестта?“.



На въпроса „Бихте ли ваксинирал/а детето/децата си срещу варицела?“ 76,7% отговарят „да, бих го/ги ваксинирал“, а 23,3% „не, не бих“.

Фигура 58. Съотношение на отговори на въпрос „Бихте ли ваксинирал/а детето/децата си срещу варицела?“.



5.3. Обсъждане

Нашите проучвания показаха, че варицела е заболяване с висока заразност и ниска смъртност. Същите наблюдения са описани в различни проучвания и са определили варицелата като изключително контагиозна инфекция, която обуславя заразяването на околните лица дори и при ефимерен контакт с болния (8,9,15,66,69,70). Това е потвърдено и в САЩ, където в превакциналната ера варицела е била с ендемичен характер и на практика всички възрастни са били вече преболедували. Като резултат годишно са боледували около 4 милиона души, което е почти цялата родена кохорта за една година (10). Процента на смъртността в нашите проучвания е 0,32%, което кореспондира с данните на ECDC (56).

Ретроспективното ни проучване показва че средната заболяемост от варицела-зостер инфекцията за периода 2000 – 2018 г. в Пловдивски регион е 449,58 ‰. В проучвания период 2000 – 2018 г., през 2010 г. относителния дял на болните от варицела в Пловдивски регион е бил най-нисък. Това кореспондира с данните за страната, тогава когато е била епидемията от морбили. В отрязъка 2009 – 2018 г. (т.е. 10 години) при сравняването на кривите отразяващи тенденцията на заболяемостта от варицела-зостер инфекцията в страната, кривата е стационарирана, а в Пловдивски регион е леко прогресивна (среден коефициент на нарастване на броя на заболяелите 1,56). Този факт се обяснява с данните за вътрешната миграция. По данните на НСИ, най-голям

брой от преселващите се в страната български граждани са избрали за ново местоживеење област Пловдив. Касае се предимно за млади хора с деца които са потенциално възприемчиви на инфекцията. Тези данни се подкрепят от коефициента на отрицателния естествен прирѣст, който за областите София, Варна и Пловдив е от -3,5% до - 6 % , за разлика от областите Видин и Монтана където е от - 22% до - 18%. Осредняването на тези стойности обяснява стационарната крива на заболяемостта за страната и леко прогресивната тенденция на кривата за регион Пловдив вследствие на върешната миграция на населението и коефициента на отрицателен естествен прираст. Наблюденията ни доказаха, че при варицелната инфекция има пикове на висока заболяемост, които се редуват с такава с по-ниска. Това отговаря и на описаното в труда: „Епидемиология на инфекциозните и неинфекциозните болести“, доц. Борис Илиев и проф. Герго Митов, Медицина и физкултура София, 1994 г. и 2002 г., че демографска ендемичност се обуславя от непрекъснатото натрупване на възприемчиво население (при раждания - новородени деца) и непрекъснато поддържане на заразното начало със спорадични случаи, а цикличността от демографската ендемичност на варицелата, при която спорадичната заболяемост преминава в епидемични вълни при натрупване на достатъчно възприемчиви индивиди – средно през 5 години. Циклите биват малки – през 2-7 години, и големи - през 20-22 години (8).

Статистически значима разлика беше доказана между пиковите и спадовете на заболяемостта в годините ($p=0,004$). Средната стойност на пиковите е била 4242.00‰, а на останалите години е била 2925.19‰. Полученият резултат от проучването показва, че спадът винаги предхожда годината с пик на заболяемостта. Наблюдаваните три пика - през 2004 г., 2011 г. и 2018 г. със съответна заболяемост от 618,21‰, 548,11‰ и 666,20‰ показва, че всеки пик е предхождан от много голям спад. Освен това, беше установена и цикличност в пиковите през 7 годишен интервал, което коренспондира с горепосочените проучвания. От общият брой заболели от варицела 56 276 в Пловдив, 935 (или 1,66%) са постъпили в инфекциозната клиника на УМБАЛ „Свети Георги“. Най-много лица с варицела са били хоспитализирани през 2011 година – всичко 76 пациента (или 8,13 %). Най-висок е бил процентът на хоспитализираните болни спрямо общия брой на заболелите

през 2010 година - 2,74%, а най-нисък през 2005 г.- 0,78%. Най-засегнатата през анализирания период 2000 – 2018 г. е била възрастовата група от 1 до 4 г. с 224 хоспитализирани (24%), следвана от възрастта 5-9 години със 130 (13,9%) болни. Разпределението по пол показва 58,5 % мъже спрямо 41,5% жени. През периода на проучването с най-висок относителен дял са били заболелите през месец януари - 13,6 %. С най-нисък относителен дял се оказаха хоспитализираните пациенти през месеците август и септември - 2,9% (и през двата месеца, което е в съответствие със сезонността на варицела (8).

Проучването показва, че варицелата може да доведе до усложнения, тежко протичане и смърт. Заболяването не трябва да се подценява, въпреки ниския леталитет. От 935 хоспитализирани болни, 932 (99,68%) са оздравяли а трима (0,32%) са починали. По отношение на херпес зостер клиничната форма с най-висок относителен дял са лицата над 60 годишна възраст. Те заемат 72% от хоспитализираните. При пациентите над 50 годишна възраст се увеличава необходимостта от хоспитализация. По-висок е дела на хоспитализираните мъже 86 (53,93%) спрямо хоспитализираните жени 76 (46,06%), $p > 0,05$. Разпределението на хоспитализираните с такава диагноза е в зависимост от обитаваната демографска структура - град или село. Изследването показва статистически достоверно по-висок относителен дял на хората от градовете 109 (66,06%) ($p < 0,01$). Разпределението на херпетичния обрив според локализацията показва най-висок относителен дял 52,12 % върху гръдния кош. Проспективното проучване върху клиничните форми на заболяването през периода 2012 – 2018 г. показва, че най-висок относителен дял ($n = 255$, т.е. 75 %) се пада на хоспитализираните пациенти със средно тежка форма на протичане следвана от тежка форма 42 болни (12,5%), 39 болни (11,6%) лека форма и свръхтежка (0,9%). Тежки и свръхтежки форми не бяха регистрирани само във възрастовата група 15-19 години. Доказаха се статистически значими разлики ($p(\chi) < 0,001$). Не бяха доказани статистически значими разлики при сравняване на показателите тежест на клиничното протичане и придружаващи заболявания ($p(\chi) > 0,001$).

Средният болничен престой е бил 6,57 дни с вариаци от 1 ден до 33 дни. Най-голям брой от хоспитализираните болни с варицела ($n=184/935$) са пролежали 5 дни. Най-много пролежани легло дни са във възрастовата група 20-

24 г. – 7,36 дни. С почти равен среден болничен престой се оказаха болните над 50 г. (7,09 дни) и децата между 5-9 г. (7,01 дни). Най-нисък беше престоят при децата болни от варицела до 1 година (5,4 дни). Сред усложненията с най-висок относителен дял е пнеумонията на обрива - 33,4%. Пневмонията е била усложнение при 8,3% от хоспитализираните. При 12 (1,3%) пациенти се е развил бронхит като усложнение от варицелната инфекция, церебелит при 6 болни (0,6 %) и енцефалит при 4 (0,4%). Инфекция на меките тъкани е имало при 8 (0,9%) лица. Отит, бронхообструкция и мозъчен оток са диагностицирани в еднакъв процент - 0,2%. При един хоспитализиран пациент варицела е довела до менингит (0,1%). Сепсис е наблюдаван при двама възрастни (0,2%), а хемолиза - при 1 дете. Пареза на на Ramsey-Hunt е доказана при двама пациенти, а пареза на Бел при 1. Статистически достоверно относителният дял на женският пол, диагностицирани с усложнения, е по-висок - 57,99% ($p(\chi) < 0,001$). Най-засегната от усложнения е била възрастовата група 1-4 години ($n=122$). Съпоставено към броя на хоспитализираните от дадена възрастова група, статистически значими разлики се доказаха при възрастта 35-39 години, при която относителният дял е 76,48% ($p(\chi) < 0,001$). Най-слабо засегната от усложнения са били болните над 50 години - 1,1%. Най-много от заболялите са били с обилен обрив по тялото ($n=121$, или 52,16%), следвани от тези с необилен обрив ($n=84$, или 36,20%) и с много обилен ($n=27$, или 11,64%). Анализът на 232 хоспитализирани лица с варицела не доказва статистически значими разлики при сравняване на усложненията в протичането на заболяването и степента на обрива ($p(\chi) > 0,001$). В 52,2% от случаите на варицела, протекла с усложнения, обривът беше обилен, при 36,2% - необилен, а при 11,6% е бил много обилен.

Проучванията ни показаха, че в затворени детски колективи при възникнал епидемичен взрив контагиозният индекс достига до 100%. По отношение начина на откриване на заболялите се установи следното: 37,1% от случаите бяха открити активно от медицинската сестра и наблюдаващия епидемиолог, а 62,9% - пасивно. Това подчертава важноста на активното издирване на заболялите при формирано епидемично огнище. Стартът на епидемичната ситуация в едното от проучваните детски заведения е провокиран от контакт на дете с възрастен с херпес зостер. Това показва че заразността на пациентите с херпес зостер не трябва да се подценява. Ваксината срещу варицела, приложена

пreekспозиционно в нашето проучване се доказва с почти 100% ефективност. Други автори от Япония доказват същото, че сред 71 хоспитализирани деца за предотвратяване на потенциален вътреболничен взрив. Нито едно от децата не се разболява и ваксината се доказва като имуногенна и безопасна (98). Ефикасността и имуногенността на моно ваксината са потвърдени с контролирани клинични проучвания и нейното приложение предпазва от изява на варицела. По-висока сероконверсия предизвиква приложението на две дози, сравнено с една доза (22). Във нашето проучване 7 деца и една възпитателка бяха ваксинирани пreekспозиционно с две дози и едно дете с една доза (общо 9 лица) и нито едно не се разболя, което се потвърждава в горепосочените проучвания. Независимо от малкия брой на проследените лица, проучването ни показва че, ефективността на приложената ваксина е 100%. При едно дете, ваксинирано с една доза като постекспозиционна профилактика на седмия ден от контакта, се установи лека форма на варицела. Приемаме, че въпреки забавянето след пети ден на препоръчвания срок за постекспозиционна профилактика, ваксината има протекция макар и не в максимален обем.

При проследените от нас 23-ма пациента с варицела доказахме, че има промени в клетъчно-медирания имунен отговор, като част от тях развиват усложнения. Проучванията ни показаха, че въздействието на варицелазостерният вирус върху имунната система на човека е комплексно, като се засягат хуморалния и клетъчния имунитет. Клетъчно-медирания имунен отговор има отношение към тежестта и продължителността на заболяването. Част от хоспитализираните пациенти развиват усложнения, сред които пустулизацията на обривните везикули е с най-голямо значение от гледна точка на клиниката, а също и от епидемиологична гледна точка. От клинична гледна точка това има връзка с по-бавното оздравяване на пациента и опасност от развитие на септично състояние. От епидемиологична гледна точка пустулизацията е свързана с по-бавно образуване на крусти и съответно контагиозността достига максимално дългия заразен период. От тук произтича необходимостта за насочено клинично и епидемиологично проследяване на пациентите в стадий на пустулизация. От всичките видове усложнения на варицелната инфекция, пустулизацията е в синхрон с промените в хуморалния имунитет. Настъпилите промени в тази насока корелират еднопосочно с наличието на абнормни

стойности на повечето от изследваните серумни имуноглобулини от класовете А, G и М. Усложнението, пустулузацията показва сигнификантно отражение, върху съотношенията на различните клетъчни популации от белия кръвен ред и е свързано с имунологичния отговор на инфектираните лица. Следователно, пустулизацията кореспондира с разстройването на хуморалния и клетъчния имунен отговор при варицела-зостер инфекцията.

Малък процент от жените в детеродна възраст са неимунни и при серологични проучвания в Европа се доказва, че антитела срещу варицела зостер вирус се придобиват рано в живота на децата и до 15-19 годишна възраст повечето са серопозитивни (23,24). Италия е страната с най-много възприемчиви жени в детеродна възраст. Серологично проучване на антитела срещу варицела в Холандия доказва 100% серопозитивни жени в детеродна възраст, работещи в детски градини. Медицинските лица са в условия на по-висок риск за контакт с варицела зостер вируса поради характера на тяхната работа. Варицелата сред медицински служители може да доведе до нозокомиална инфекция сред възприемчиви пациенти. При нашето проучване всички изследвани 84 медицински лица със средна възраст 52 (± 14) години в звената Клиника по Детска хирургия, Клиника по Педиатрия и генетични заболявания, Клиника по Анестезиология и интензивно лечение, Клиника по Акушерство и гинекология към „УМБАЛ Свети Георги“ ЕАД само един служител от женски пол на възраст 27 г. беше без наличие на протективни anti-VZV IgG. Въпросното медицинско лице беше ваксинирано по препоръка на епидемиолог с две дози моно ваксина срещу варицела с интервал от 2 месеца, за да се предотврати риска от разпространение на варицела като нозокомиална инфекция. Данните от нашето проучване кореспондират с тези на Петкова и колектив от проспективно сероепидемиологично проучване гр. Плевен, което доказва, че 7,7% от жените детеродна възраст в плевенски регион са възприемчиви на варицела зостер вирус (10).

Източникът на инфекция е човек болен от варицела или херпес зостер (8,9,10). Важно епидемиологично значение имат болните от херпес зостер, защото вирусите се съдържат във везикулите (8,9). Болният от херпес зостер може да бъде източник на инфекция както при спорадични случаи, така и при епидемии в детски заведения (8). При наше епидемиологично проучване на

епидемичен взрив в детски организирани колективи беше доказано, че първото заболяло дете е имало контакт с лице, боледуващо от херпес зостер.

Проведената анкета за нагласите на медицинските специалисти за приложението на ваксината срещу варицела и въвеждането ѝ в имунизационния календар на страната сред 115 здравни служители, потвърждава мнението за важността на проблема. От отговорилите 90 човека (78,3%) са от женски пол, а 25 (21,7%) - от мъжки; средна възраст 49,77 години. Анкетираните са от няколко медицински специалности, като най-висок дял са специалистите по обща медицина - 43 (37,4%). Епидемиолозите и инфекционистите са съответно: 23 (20%) и 16 (13,9%). От анкетираните 95 човека (82,6%) са запознати с ваксината срещу варицела, а останалите отговарят, че научават за нея от настоящия въпросник. По отношение въвеждането на ваксината срещу варицела в имунизационния календар на България мнението е: много важно 32 (27,8%), важно 59 (51,3%), нямам мнение 11 (9,6%) и не е важно 13 (11,3%). Анкетата подкрепя необходимостта от внедряване на ваксината за масова имунопрофилактика. Проведената анкета за нагласите на родителите за приложението на ваксината срещу варицела, също подкрепя необходимостта от въвеждането ѝ в ИК на Р България. За 35,6% (n=32) от анкетираните въвеждането на ваксината срещу варицела в имунизационния календар на Република България е важно, а за 33,3% (n=30) е много важно. Тъй като осъзнават опасността от боледуване от варицела и при деца и при възрастни- 91,1% (n=82) посочиха, че има риск от усложнения при възрастните, а рискът от усложнения при деца, боледуващи от варицела, беше осъзнат от 87,8% от анкетираните.

На настоящия етап варицела–зостерната инфекция представя редица медицински, морални и икономически аспекти. Заболяването ще продължава да поставя трудни проблеми за нас, нашите пациенти и нашето общество, както по отношение проследяването на бременните заразени с тази инфекция, така и ваксинацията на подрастващите срещу варицела и на възрастните срещу херпес зостер.

6. Изводи

1. Средната заболяемост от варицела-зостер инфекцията за периода 2000–2018 г. в Пловдивски регион е 449,58‰000. С най-висок относителен дял са били заболелите през месец януари - 13,6%, а с най-нисък относителен дял са хоспитализираните пациенти през месеците август и септември - 2,9% (и през двата месеца).

- Кривата, отразяваща тенденцията на заболяемостта в България, е от стационарен тип, а в Пловдивски регион е с леко прогресивен ход. Различието се дължи на вътрешната миграция през анализирания период, при което в

областния град става заселване на семейства с малки деца повече, отколкото на други места в страната, както и от по-ниския коефициент на отрицателен естествен приръст в град Пловдив.

- Епидемичният процес в страната и региона показва активиране и спад през 7 години („многогодишна цикличност“). Това може да се обясни с натрупване на възприемчиви индивиди. Наблюдаваните три пика - през 2004 г., 2011 г. и 2018 г. със съответна заболяемост от 618,21‰, 548,11‰ и 666,20‰ показват, че всеки пик е предхождан от много голям спад.

- Най-засегнатата възрастова група от инфекцията е от една до четири години, следвана от възрастта пет – девет години. Това кореспондира с така нареченото „проепидемичване на населението“ – феномен, който е типичен за въздушно-капковите инфекции и потвърждава масовият им обхват.

2. Преобладаваща е средно тежката форма на клинично протичане (75%), следвана от тежка форма (12,5%), лека форма (11,6%) и свръхтежка (0,9%) . Сред усложненията с най-висок относителен дял е пестулизацията на обрива - 33,4%, а пневмония се наблюдава при 8,3% от хоспитализираните.

3. При възникнала епидемична ситуация в затворени детски колективи (детски градини) контагиозният индекс може да достигне 100%. Заедно с това, само 37,1% от проучените от нас случаи са открити от медицинската сестра при ежедневния сутрешен филтър. Заразността на пациентите с херпес зостер не трябва да се подценява. Стартът на епидемичната ситуация в едното от проучваните детски заведения е провокиран от контакт на дете с възрастен с херпес зостер.

4. Резултатите от имунологичните изследвания върху влиянието на вируса причинител върху имунната система показват комплексно засягане на хуморалния и клетъчния имунитет. Пестулизацията на обрива корелира едностранно с наличието на абнормни стойности на повечето от изследваните серумни имуноглобулини от класовете А, G и М. Същата кореспондира с

разстройването на хуморалния и клетъчния имунен отговор при варицела-зостер инфекцията.

От епидемиологична гледна точка пустолизацията на обрива е свързана със забавен имунологичен отговор и по-бавно образуване на крусти. Това удължава контагиозността на източника на инфекция и е реална предпоставка за максимално продължителен заразен период. От клинична гледна точка това има връзка с по-бавното оздравяване на пациента и опасност от развитие на септично състояние. От тук произтича необходимостта за насочено клинично и епидемиологично проследяване на пациентите, намиращи се в стадий на пустолизация.

Серологичният скрининг на медицинския персонал показва наличие на късни антитела срещу варицела-зостер вируса у преобладаващата част от състава и само в един случай е установена липса. Независимо от изключително рядката възможност, такива медицински служители биха били потенциални източници на инфекция, особено ако работят в рискови звена като неонатология, детски и акушеро-гинекологични отделения.

5. Данните от проведената анкета за нагласите на медицинските специалисти относно приложението на ваксината срещу варицела и за включването и в имунизационния календар на нашата страна подкрепят необходимостта от внедряване на ваксината за масова имунопрофилактика (около 80%). Подобни са и данните от анкетата, проведена сред родителите (около 70%) .

6. Обобщените данни от проведените наблюдения върху възникналите епидемични взривове у нас и в други страни налагат извода да се направят следните препоръки:

6.1. Да не се подценява ролята на херпес зостер като възможен източник на инфекция. В тази връзка е уместно да се оптимизира регистрацията на болните от херпес зостер в РЗИ по населени места.

а) Да се спазва стриктно изискванията за изолацията на контактните лица с диагноза херпес зостер съгласно член 20 от Наредба 6/2019 г. Същата наредба да се допълни с текст, регламентиращ изолацията на пациенти с диагноза херпес зостер.

6.2. Предвид използваната в други страни имунизация срещу варицела и докладваните добри резултати, целесъобразно е въвеждане и в нашата страна. Тази необходимост се потвърждава от нагласата на медицинските специалисти и родители, установена от проведените от нас анкети. Целта е постигане на колективен имунитет 80 % с поставяне на 2 дози ваксина. В перспектива следва да се има предвиди и ваксинация на хората над 50 години срещу херпес зостер с адаптираните за тази цел моноваксини.

6.3. Основните пунктове на стратегията и тактиката за профилактиката и борбата с варицела-зостер инфекцията да се докладват и обсъждат на форумите на Българското дружество на епидемиология на инфекциозните и неинфекциозните болести, Българското сдружение по Превантивна медицина и Български лекарски съюз.

ПРИНОСИ

А. С оригинален характер:

1. За първи път в Пловдивски регион, а също и в България, се извършва разширено амбиспективно (ретро/проспективно) епидемиологично проучване на варицела зостер вирусна инфекция за 20 годишен период.

2. За първи път в България е извършено комплексно изследване на клетъчно-медирания и хуморален имунен отговор провокирани от патогенетичните процеси на инфекцията с варицелния вирус. Проследени са промените в нивата на серумните имуноглобулини от класове А, G и М при болни лица от варицела.

3. За първи път в страната е приложена преекспозиционна и постекспозиционна профилактика с противоварицелна вкарина в организирани детски колективи и възникнало епидемично огнище в детско заведение.

4. За първи път в нашата страна е оценена нагласата на медицинския персонал и родителите за имунизация срещу варицела.

Б. С потвърдителен характер:

1. Събраните данни характеризират заболяването като чиста антропоноза с контагиозен индекс достигащ до 100%.

2. Късната клинична форма на заболяването - херпес зостер е потенциално опасна за формиране на източници на инфекция и може да предизвика епидемичен взрив в затворени общности.

3. Обърнато е внимание за възможността да се осъществи трансмисия на варицелната инфекция от медицински персонал работещ с деца в неонатална и ранна възраст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андонова Л Варицела и херпес зостер- клинични прояви, усложнения и лечение. Topmedica 2012;01:28-31
2. Генова-Калу П., А. Гоцева, С. Крумова. Варицела- какво трябва да знаем за нея. Medical Magazine 2021 (2); 10-14
3. Гоцева А., Д. Велчева. Херпес зостер. MedInfo (3) 2021; 78-80.
4. Гоцева А., М. Кунчев. Оценка на Anti-VZV IGG статус при жени в детородна възраст. Актуални лечебно-диагностични проблеми. 2021 (2), LXXIII; 45-48.
5. Дойчинова Ц. Г., Ганчева, П. Илиева. Тежки форми на варицела. Детски и инфекциозни блести, 2, 2009, 12-15,
6. Дойчинова Ц., Е. Смирнова, В. Едрева2, П. Калу. Тежки некротични форми на варицела – два клинични случая. Medical Magazine, 2023 /под печат/.
7. Дойчинова Ц., П. Илиева, Г. Ганчева. Варицелни енцефалити. Медицински преглед, 2, 2010, 37-40.
8. Епидемиология на инфекциозните и неинфекциозните болести, доц. Борис Илиев и проф. Герго Митов, МЕДИЦИНА И ФИЗКУЛТУРА София, 1994г.
9. НАРЕДБА № 21 ОТ 18 ЮЛИ 2005 Г. ЗА РЕДА ЗА РЕГИСТРАЦИЯ, СЪОБЩАВАНЕ И ОТЧЕТ НА ЗАРАЗНИТЕ БОЛЕСТИ
10. Петкова Т. Варицела и бременност. Обща Медицина , 2015;17(2):56-59.

11. Петкова Т., С. Пачкова, Ц. Дойчинова. Наличие на антитела срещу Vricella zoster virus при жени в детеродна възраст. *Обща медицина*, XIX, 1/2017, 12-15.
12. Петкова Т., Ц. Дойчинова. Проучване на коморбидността и рисковите фактори при херпес зостер. *Обща медицина*, XIX, 3/2017, 13-17.
13. Петкова Т., Ц. Дойчинова. Имунопрофилактика на варицела и херпес зостер. *Обща медицина*, XVIII, 3/2016, 31-34.
14. Петкова Т., Ц. Дойчинова. Клинико-епидемиологично проучване на херпес зостер при хоспитализирани пациенти. *БМЖ*, VIII, 3, 2014, 28-32.
15. Сборник нормативни актове и инструктивни материали за борба със заразните и паразитните болести. Министерство на здравеопазването. Столична хигиенно-епидемиологична инспекция, 2000 г.
16. Сборник от инструктивни материали за борба със заразните болести. Том II. Проф. К. Кузмов и доц. П. Георгиев. Министерство на Народното здраве София, 1985г.
17. Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of varicella virus vaccine. *Can Commun Dis Rep* 1999; 25(ACS-1).
18. Aebi C, Fisher K, Gorgievski M, Matter L, Muhlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine*. 2001 Apr 30; 19(23-24):3097-103.
19. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpaa R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG*. 2005 Jan; 112(1):50-6.
20. https://www.alberta.ca/immunization-routine-schedule.aspx?utm_source=redirector
21. Arianna Waye, Philip Jacobs, Ben Tan; The impact of the universal infant varicella immunization strategy on Canadian varicella-related hospitalization rates; *Vaccine* 31 (2013) 4744–4748
22. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children. *Pediatrics* 1986; 78(suppl):748-56.
23. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005;352:2266-7
24. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-81
25. Arvin AM, Koropchak CM, Williams BR, Grumet FC, Fong SK. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection. *J Infect Dis* 1986; 154(3):422-9.
26. Arvin AM, Kushner JH, Feldman S, Baehner RL, Hammond D, Merigan TC. Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer. *N Engl J Med*. 1982 Apr 1; 306(13):761-5.
27. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S, Protection against varicella in household contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977;59:3-7
28. Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. Seroprevalence and immunization history of selected vaccine preventable diseases in medical students. *Vaccine*. 2005 Mar 14; 23(16):2016-20.
29. Bai PV, John TJ. Congenital skin ulcers following varicella in late pregnancy. *J Pediatr* 1979. 94:65-7.
30. Banovic T, Yanilla M, Simmons R, Robertson I, Schroder WA, Raffelt NC, Wilson YA, Hill GR, Hogan P, Nourse CB. Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. *J Infect Dis*. 2011 Dec 15; 204(12):1893-901.
31. <https://beta.health.gov.au/resources/publications/national-immunisation-program-schedule-portal>
32. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med*. 1989 Jun 29; 320(26):1731-5.
33. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalisation and mortality rates. *Epidemiol Infect*. 2002 Dec;129(3):599-606.
34. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Med*. 2009; 7:26.
35. Bonmarin B, Ndiaye B, Seringe E, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la varicelle en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2005;8:29-32.
36. Boot H, van der Zanden B, van Lier A, van der Maas N, de Melker H. Varicella zoster virus (VZV) infection: The National Immunisation Programme in the Netherlands: developments in 2007. In: de Melker H, Kramer M, editors: National Institute for Public Health and the Environment; 2008.
37. Bramley JC, Jones IG. Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998. *Commun Dis Public Health*. 2000 Dec; 3(4):282-7.

38. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol.* 2003; 70 (Suppl 1):S31-7.
39. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2001 Oct; 127(2):305-14.
40. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol.* 2003; 70 (Suppl 1):S9-14.
41. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox *Vaccine* 2002;2500:2507-20
42. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol.* 2003; 70 (Suppl 1):S9-14.
43. Camitta B, Chusid MJ, Starshak RJ, Gottschall JL. Use of irradiated lymphocytes from immune donors for treatment of disseminated varicella. *J Pediatr.* 1994 Apr; 124(4):593-6.
44. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/vaccination-adults.html#a5>
45. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, et al. Varicella-zoster virus infection in Australia. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22:413—8.
46. Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1; 197 Suppl 2:S170-7.
47. ColV.K.BhattiaCaptLeeBudhathokibColMahadevanKumarcMajGurpreetSinghbAmolNathbMajGen VeluNairAVSM, VSM Use of immunization as strategy for outbreak control of varicella zoster in an institutional setting, *Medical Journal Armed Forces India*, Volume 70, Issue 3, July 2014, Pages 220-224
48. Czajka H, Schuster V, Zepp F, Esposito S, Douha M, Willems P. A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix- Tetra): immunogenicity and safety profile. *Vaccine.* 2009 Nov 5; 27(47):6504-11.
49. de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den Hof S, de Wit A, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine.* 2006 May 1; 24(18):3946-52.
50. Dooling K., Guo A., Patel M. et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, January 2018, 67(3):103-108.
51. Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect.* 2007 Jan; 135(1):131-8.
52. Duncan C, Hambleton S. Varicella zoster immunity: A primer. *J Inf* 2015; 71:S47-S53.
53. Dupuis S, Dargemont C, Fieschi C, Thomassin N, Rosenzweig S, Harris J, Holland SM, Schreiber RD, Casanova JL. Impairment of mycobacterial but not viral immunity by a germline human STAT1 mutation. *Science.* 2001 Jul 13; 293(5528):300-3.
54. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, Fieschi C, Al-Mohsen IZ, Al-Jumaah S, Yang K, Chappier A, Eidenschenk C, Eid P, Al Ghonaïum A, Tufenkeji H, Frayha H, Al-Gazlan S, Al-Rayes H, Schreiber RD, Gresser I, Casanova JL. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet.* 2003 Mar; 33(3):388-91.
55. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180321140171/dec_140171_bg.pdf
56. ECDC GUIDANCE Varicella vaccination in the European Union www.ecdc.europa.eu
57. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and the potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001; 19:3076-90.
58. Eijaz Ghani, Mahmood Ur Rehman, Muhammad Ali Rathore, Outbreak of chickenpox in amilitary center in Norden Pakistan, *Pak Armed Forces Med J* 2016; 66(1):147-50
59. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548-51.
60. F. Blaizeau at all;Practices of French family physicians concerning varicella vaccination for teenagers ;*Medecine et maladies infectieuses* 42(2012) 429-434
61. Fedeli U, Zanetti C, Saia B. Susceptibility of healthcare workers to measles, mumps rubella and varicella. *J Hosp Infect.* 2002 Jun;51(2):133-5.

62. Fernandez-Cano MI, Armadans L, Sulleiro E, Espuga M, Ferrer E, Martinez-Gomez X, et al. Susceptibility to measles and varicella in healthcare workers in a tertiary hospital in Catalonia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2012; 30(4):184-8.
63. Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, Bella A, Ciofi degli Atti ML, et al. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health*. 2008;8:372
64. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA, et al. The safety profile of varicella vaccine: 10-year review. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1; 197 Suppl 2:S165-9.
65. Galettaa K, Gildenb D. Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci*. 2015 Nov 15; 358(0): 38–45.
66. Garcia-Doval I, Perez-Zafrilla B, Descalzo MA, Rosello R, Hernandez MV, Gomez-Reino JJ, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct; 69(10):1751-5.
67. Garnet GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes-zoster. *Epidemiol Infect* 1992; 108:513-28.
68. Gershon AA, LaRussa PS, Steinberg SP, Mervish N, Lo SH, Meier P. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis* 1996; 173:450-3.
69. Gershon A. Live Attenuated Varicella Vaccine. *J Infect Dis* 1997;vol 1; 3;130-134.
70. Gershon A. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity to varicella zoster virus, and what does it tell us about the future? *J Infect*. 2017 Jun; 74(Suppl 1): S27–33.
71. Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004 Sep 28; 22(29-30):3947-51.
72. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of primary varicella hospitalisations in Spain. *Vaccine*. 2001 Nov 12; 20(3-4):295-8.
73. Gillet Y, Steri GC, Behre U, Arsene JP, Lanse H, Helm K, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of varicella vaccine in children aged 15 months-2 years or 2-6 years primed with measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine*. 2009 Jan 14; 27(3):446-53.
74. Glaxo Smith Kline. Priorix-Tetra® product monograph 2013.
75. Glaxo Smith Kline. Varilrix® product information 2012.
76. Glaxo Smith Kline. Varilrix®. Summary of Product Characteristics 2013.
77. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347:340-6.
78. Goulleret N, Mauvisseau E, Essevez-Roulet M, Quinlivan M, Breuer J. Safety profile of live varicella virus vaccine (OKA/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Programme (EUZVIP). *Vaccine*. 2010 Aug 16;28(36):5878-82.
79. <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/div/schedules.html>
80. Guido M, Tinelli A, De Donno A, Quattrocchi M, Malvasi A, Campilongo F, et al. Susceptibility to varicellazoster among pregnant women in the province of Lecce, Italy. *Journal of Clinical Virology*. 2012; 53(1):72-6.
81. Guillen JM, Samaniego-Colmenero MdL, Hernandez-Barrera V, Gil A. Varicella paediatric hospitalisations in Spain. *Epidemiol Infect*. 2009 Apr;137(4):519-25.
82. Guillen JM, Gil-Prieto R, Alvaro A, Gil A. Burden of adult varicella hospitalisations in Spain (2001-2007). *Hum Vaccin*. 2010 Aug;6(8):659-63.
83. Guzzetta G, Poletti P, Del Fava E, Ajelli M, Scalia Tomba GP, Merler S, Manfredi P. Hope-Simpson's progressive immunity hypothesis as a possible explanation for herpes zoster incidence data. *Am J Epidemiol*. 2013 May 15;177(10):1134-42
84. Hambleton S, Goodbourn S, Young DF, Dickinson P, Mohamad SM, Valappil M, McGovern N, Cant AJ, Hackett SJ, Ghazal P, Morgan NV, Randall RE. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 19; 110(8):3053-8.
85. Harpaz R., Ortega-Sanchez I., Seward J. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* May 2008/57; 1-30.
86. <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule>
87. https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/default.aspx

88. https://www.health.gov.au/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/docs/370_Adult.pdf
89. <https://www.healthycanadians.gc.ca/apps/vaccination-schedule/is-cv-eng.php?province=NS&birthdate=2019-03-07&url=aHR0cHM6Ly93d3cuaGVhbHRoeWNhbmFkaWFucy5nYy5jYS9hcHBzL3ZhY2NpbmF0aW9uLXNjaGVkdWxlL2luZGV4LWVuZy5waHA%3D>
90. <https://www.healthycanadians.gc.ca/apps/vaccination-schedule/is-cv-eng.php?province=BC&birthdate=2019-03-07&url=aHR0cHM6Ly93d3cuaGVhbHRoeWNhbmFkaWFucy5nYy5jYS9hcHBzL3ZhY2NpbmF0aW9uLXNjaGVkdWxlL2luZGV4LWVuZy5waHA%3D>
91. <https://www.healthycanadians.gc.ca/apps/vaccination-schedule/is-cv-eng.php?province=NB&birthdate=2019-03-07&url=aHR0cHM6Ly93d3cuaGVhbHRoeWNhbmFkaWFucy5nYy5jYS9hcHBzL3ZhY2NpbmF0aW9uLXNjaGVkdWxlL2luZGV4LWVuZy5waHA>
92. <https://www.healthycanadians.gc.ca/apps/vaccination-schedule/is-cv-eng.php?province=ON&birthdate=2019-03-07&url=aHR0cHM6Ly93d3cuaGVhbHRoeWNhbmFkaWFucy5nYy5jYS9hcHBzL3ZhY2NpbmF0aW9uLXNjaGVkdWxlL2luZGV4LWVuZy5waHA%3D>
93. <https://www.healthycanadians.gc.ca/apps/vaccination-schedule/is-cv-eng.php?province=QC&birthdate=2019-03-07&url=aHR0cHM6Ly93d3cuaGVhbHRoeWNhbmFkaWFucy5nYy5jYS9hcHBzL3ZhY2NpbmF0aW9uLXNjaGVkdWxlL2luZGV4LWVuZy5waHA%3D>
94. Hobbelen P., Stowe J, Amirthalingam G., Miller L., van Hoek AJ. The burden of hospitalization for varicella and herpes-zoster in England from 2004 to 2013. *Journ INF* 2016;241:253-73.
95. Hope-Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in household (measles, chickenpox and mumps). *Lancet* 1952; 2;549-54.
96. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Poc R Soc Med* 1965;58:9-20.
97. Huch JH, Cunningham AL, Arvin AM, Nasr N, Santegoets SJ, Slobedman E, Slobedman B, Abendroth A. Impact of varicella-zoster virus on dendritic cell subsets in human skin during natural infection. *J Virol.* 2010 Apr; 84(8):4060-72. doi: 10.1128/JVI.01450-09.
98. Ida Glode Helmuth, Anja Poulsen, Camilla Hiul Suppli, Kare Molbak; Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination; *Vaccine* 33 (2015) 2406-2413.
99. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005; 20:748-53.
100. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009 Jul 23; 27(34):4656-61.
101. Jones JO, Arvin AM. Inhibition of the NF-kappaB pathway by varicella-zoster virus in vitro and in human epidermal cells in vivo. *J Virol.* 2006 Jun; 80(11):5113-24.
102. Jones JO, Arvin AM. Inhibition of the NF-kappaB pathway by varicella-zoster virus in vitro and in human epidermal cells in vivo. *J Virol.* 2006 Jun; 80(11):5113-24.
103. Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:551-9.
104. Jumaan A, Lavanchi D, Chickenpox/herpes zoster. 19th ed. Washington:American Public Health Association, 2008. In: Heymann DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*2008. P. 109-16.
105. Jura E, Chadwick EG, Josephs SH, Steinberg SP, Yogev R, Gershon AA, Krasinski KM, Borkowsky W. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1989 Sep; 8(9):586-90.
106. Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* 2004; 39:342-8.
107. Kavaliotis J, Petridou S, Karabaxoglu D, How reliable is the history of chickenpox? Varicella serology among children up to 14 years of age. *Int J Infect Dis.* 2003 Dec; 7(4):274-7.
108. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014 Jun 10; 4(6):e004833.
109. Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, et al. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan; 25(1):41-4.
110. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010 Jul; 126(1):e1-8.

111. Koskiniemi M, Lappalainen M, Schmid DS, Rubtcova E, Loparev V. Genotypic analysis of varicella-zoster virus and its seroprevalence in Finland. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Sep;14(9):1057-61.
112. Ku CC, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM. Varicella-zoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha. *J Exp Med.* 2004 Oct 4; 200(7):917-25.
113. Kudesia G, Partidge S, Farrington CP, Soltanpoor N. Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster virus: impact on vaccine strategy. *J Clin Pathol.* 2002 Feb;55(2):154-5.
114. Kumagai T, Chiba Y, Wataya Y, Hanazono H, Chiba S, Nakao T. Development and characteristics of the cellular immune response to infection with varicella-zoster virus. *J Inf Dis* 1980; 141(1):7-13.
115. Kundratitz, K. Uber die atologie des zoster and uber seine beziehungen zu varizellen. *Wien Klin Wochenschr.* 1925;38:502–503
116. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. OKA/MERCK varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine.* 1991 sep; 9(9):643-7.
117. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, Williams WR, EvesiKaren A, Black S, et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin.* 2006 Sep-Oct; 2(5):205-14.
118. Kutter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:132-7.
119. Laforet EG, Lynch C. Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl J Med* 1947; 236; 534—7.
120. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber D, Hayward AR, Chan CY, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis.* 2003 Nov 1; 188(9):1336-44.
121. Levy O, Orange JS, Hibberd P, Steinberg S, LaRussa P, Weinberg A, Wilson SB, Shaulov A, Fleisher G, Geha RS, Bonilla FA, Exley M. Disseminated varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in natural killer T cells. *J Infect Dis.* 2003 Oct 1; 188(7):948-53.
122. Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belohradsky BH, v Kries R. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Feb; 27(2):119-24.
123. Lin F, Hadler JL. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era. *J Infect Dis* 2000; 181:1897—905.
124. Lopez AS, Zhang J, Brown C, Bialek S. Varicella-related hospitalisations in the United States, 2000-2006: the 1-dose varicella vaccination era. *Pediatrics.* 2011 Feb; 127(2):238-45.
125. Lopez AS., Zhang J., Brown C., et al. Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000-2006: the 1-dose varicella vaccination era. *Pediatrics* 2011:127:238-45.
126. M Birlea, MA Nagel, RJ Cohrs, R Mahalingam, S James, D Gilden *Varicella-Zoster Virus*, Elsevier volume 4, pp 624-631, 2003
127. M. Spackova, M. Wiese-Posselt, M. Dehnert, D. Matysiak-Klose, U. Heininger, A. Siedler, Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres , *Vaccine* Volume 28, Issue 3, 8 January 2010, Pages 686-691
128. MacIntyre CR, Chu CP, Burgess MA. Use of hospitalization and pharmaceutical prescribing data to compare the prevaccination burden of varicella and herpes zoster in Australia. *Epidemiol Infect* 2003;22:413—8.
129. Malavige GN, Jones L, Kamaladasa SD, Wijewickrama A, Seneviratne SL, Black AP, Ogg GS. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLoS One.* 2008;3(11):e3789.
130. Malavige GN, Jones L, Black AP, Ogg GS. Varicella zoster virus glycoprotein E-specific CD4+ T cells show evidence of recent activation and effector differentiation, consistent with frequent exposure to replicative cycle antigens in healthy immune donors. *Clin Exp Immunol.* 2008 Jun; 152(3):522-31.
131. Manikkavasagan G, Dezateux C, Wade A, Bedford H. The epidemiology of chickenpox in UK 5-year olds: an analysis to inform vaccine policy. *Vaccine.* 2010 Nov 10;28(48):7699-705
132. Margarita Riera-Montes, Kaatje Bollaerts, Ulrich Heininger, Niel Hens, Giovanni Gabutti, Angel Gil, Bayard Nozard, Grazina Mirinaviciute, Elmira Flem, Audrey Souverain, Thomas Verstraeten, Susanne Hartwig; Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization; *MBC Infectious Disease* (2017) 17:353
133. Margarita Riera-Montes, Kaatje Bollaerts, Ulrich Heininger, Niel Hens, Giovanni Gabutti, Angel Gil, Bayard Nozard, Grazina Mirinaviciute, Elmira Flem, Audrey Souverain, Thomas Verstraeten, Susanne Hartwig; Estimation of the burden

- of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization; *MBC Infectious Disease* (2017) 17:353
134. Merck & Co., Inc. VARIVAX (Package insert). Whitehouse Station NJ:Merck & Co., Inc.; 1995.
 135. Merigan TC, Rand KH, Pollard RB, Abdallah PS, Jordan GW, Fried RP. Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. *N Engl J Med.* 1978 May 4; 298(18):981-7.
 136. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974; 129:215-7.
 137. Michael H Levy , Simon Quilty, Lorraine C Young, Wayne Hunt, Richard Matthews, Peter W Robertson, Pox in the docks: varicella outbreak in an Australian prison system, *Public Health* Volume 117, Issue 6, November 2003, Pages 446-451
 138. Michalik DE, LaRussa PS, Steinberg SP, Wright P, Edwards K, Gershon AA. Primary immune failure after one dose of varicella vaccine are likely a cause of breakthrough infections in healthy vaccinated children. In: 44th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada; October 11-14, 2006.
 139. <http://www.mh.government.bg/bg/informaciya-za-grazhdani/zdravosloven-nachin-na-zhivot/zarazni-zabolyavaniya/varicela/>
 140. Morino S., Tanaka-Taya K., Satoh H., Arai S., Takahashi T., Sunagawa T., Oishi K. Descriptive epidemiology of varicella based on national surveillance data before and after the introduction of routine varicella vaccination with two doses in Japan, 2000-2017. *Vaccine* 2018; 36:5977-5982.
 141. Morales-Castillo M, Alvares-Munoz M, Solorzano-Santos F et al. Live varicella Vaccine in both immunocompromised and healthy children. *Arch of Med Res* 2000;31:85-87
 142. Morgan NV, Goddard S, Cardno TS, McDonald D, Rahman F, Barge D, et al. Mutation in the TCR α subunit constant gene (TRAC) leads to a human immunodeficiency disorder characterized by a lack of TCR $\alpha\beta$ + T cells. *J Clin Invest.* 2011 Feb 1; 121(2): 695–702.
 143. Nardon A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine.* 2007; 25(45):7866-72.
 144. New Product (VariZIGTM) for Postexposure Prophylaxis of Varicella Available Under an Investigational New Drug Application Expanded Access Protocol. *MMWR* March 3, 2006/55(08); 209-210.
 145. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Sep; 132(3): 515–526.
 146. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al, for the Shibgles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84.
 147. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults *N Engl J Med.* 2005 Jun 2; 352(22):2271-84.
 148. Peter Wutzler, Giacomo Casabona, Jennifer Cnops, Esse Ifebi Herve Akpo, Marco Aurelio P. Safadi Herpes zoster in the context of varicella vaccination – An equation with several variables *Vaccine* 36 (2018) 7072-7082.
 149. Petkova T, S Pachkova, Tz Doichinova, S Aleksandrova-Yankulovska, Seroprevalence of anti-VZV IgG in childbearing age women in Pleven region (Bulgaria): Silviya Aleksandrova-Yankulovska, *European Journal of Public Health*, Volume 27, Issue suppl_3, November 2017, cxx186.144,
 150. Pinquier D, Gagneur A, Balu L, Brissaud O, Gras Le Guen C, Hau-Rainsard I, et al. Prevalence of anti-varicella-zoster virus antibodies in French infants under 15 months of age. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Apr; 16(4):484-7.
 151. Pink book. Chapter 22.
 152. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1996 Jul 12; 45(RR-11):1-36.
 153. Quinlivan M, Hawrami K, Barrett-Muir W, Aaby P, Arvin A, Chow VT, et al. The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: evidence for geographic segregation. *J Infect Dis.* 2002 Oct 1; 186(7):888-94.
 154. Qiang-Song Wu, Jing-Yi Liu, Xian Wang, Yuan-Fang Chen, Qi Zhou, An-Qi Wu, Lan Wang Effectiveness of varicella vaccine as post-exposure prophylaxis during a varicella outbreak in Shanghai, China *International Journal of Infectious Diseases* 66 (2018) 51–55
 155. Quinn H., Gidding H., Marshall H., Booy R., Elliott E. et al. Varicella vaccine effectiveness over 10 years in Australia; moderate protection from 1-dose program. *J Inf* 2019; 78:220-225.
 156. Rack A., Grote V., Streng A., Belohradsky B., Heinen F. et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. *Ped Neu* 2009 July;42:0887-8994

157. Ragozzino MW, Melton LJ III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:310-6.
158. Raycheva R, Kevorkyan A, Stoilova Y. Stochastic modelling of scalar time series of varicella incidence for a period of 92 years (1928-2019). *Folia Med (Plovdiv)*. 2022 Aug 31; 64(4):624-632. doi: 10.3897/folmed.64.e65957. PMID: 36045469.
159. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) Varicella-Zoster Immune Globulin for the Prevention of Chickenpox. *MMWR* February 24, 1984 / 33(7):84-90,95-100
160. Reignier F, Romano L, Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Fau C, et al. [Varicella-zoster virus seroprevalence in nursery and day-care workers in Lyon (France)]. *Med Mal Infect*. 2005 Apr; 35(4):192-6.
161. Remakus S, Sigal LJ. Memory CD8⁺ T cell protection. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 785:77-86.
162. Ross AH. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369-76.
163. Salleras L, Dominguez A, Plans P, Costa J, Cardenosa N, Torner N, et al. Seroprevalence of varicella zoster virus infection in child and adult population of Catalonia (Spain). *Med Microbiol Immunol*. 2008 Sep; 197(3):329-33.
164. Salleras L, Dominguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine*. 2000 Sep 15; 19(2-3):183-8.
165. Sargent NE, Carson MJ, Reilly ED. Roentgenographic manifestations of varicella pneumonia with postmortem correlation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966; 98; 305-317.
166. Sauerbrei A, Wutzler P. [Varicella during pregnancy. 1: Epidemiology and clinical aspects]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Sep 17; 129(38):1983-6.
167. Scotta M C., Paternina-de la Ossa R., Lumertz M S., Jones M H. et al. Early impact of universal varicella vaccination on childhood varicella and herpes zoster hospitalizations in Brazil. *Vaccine* 2018; 36:280-284.
168. Schaap-Nutt A, Sommer M, Che X, Zerboni L, Arvin AM. ORF66 protein kinase function is required for T-cell tropism of varicella-zoster virus in vivo. *J Virol*. 2006 Dec; 80(23):11806-16.
169. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The post marketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine*. 2000 Nov 22; 19(7-8):916-23.
170. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jun; 21(6):555-61.
171. Shinefield HR, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Aug; 24(8):665-9.
172. Schink T HJ, Garbe E. Epidemiological study on febrile convulsions after first dose MMRV vaccination compared to first dose MMR or MMR+V vaccination. In: *Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik BuE*, editor. 2012.
173. Schub D, Janssen E, Leyking S, Sester U, Assmann G, Hennes P, Smola S, Vogt T, Rohrer T, Sester M, Schmidt T. Altered phenotype and functionality of varicella zoster virus-specific cellular immunity in individuals with active infection. *J Infect Dis*. 2015 Feb 15;211(4):600-12
174. Sen N, Sommer M, Che X, White K, Ruyechan WT, and Arvin AM. Varicella-zoster virus immediate-early protein 62 blocks interferon regulatory factor 3 (IRF3) phosphorylation at key serine residues: a novel mechanism of IRF3 inhibition among herpesviruses. *J Virol*. 2010 Sep; 84(18):9240-53. doi: 10.1128/JVI.01147-10.
175. Shono A., Kondo M. Factors that affect voluntary vaccination of children in Japan. *Vaccine* 2015; 33:1406-1411.
176. Siennicka J, Trzcinska A, Rosinska M, Litwinska B. Seroprevalence of varicella-zoster virus in Polish population. *Przegl Epidemiol*. 2009;63(4):495-9.
177. Silber JL, Chan IS, Wang WW, Matthews H, Kuter BJ. Immunogenicity of OKA/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12-14 months of age versus 15-23 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jul; 26(7):572-6.
178. Sly JR., Harris AL. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) to Prevent Herpes Zoster. *Nurs Womens Health* 2018 Oct; 22(5):417-422.
179. Socan M, Berginic N, Lajovic J. Varicella susceptibility and transmission dynamics in Slovenia. *BMC Public Health*. 2010; 10:360.
180. Socan M, Berginic N. High seroprevalence of varicella, measles, mumps, rubella and pertussis antibodies in first-grade medical students. *Wien Klin Wochenschr*. 2008; 120(13-14):422-6.

181. Socan M, Kraigher A, Pahor L. Epidemiology of varicella in Slovenia over a 20-year period (1979-98). *Epidemiol Infect.* 2001 Apr; 126(2):279-83.
182. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2:1288-90.
183. Takahashi M. Clinical overview of varicella vaccine: development and early studies. *Pediatrics* 1986; 78:736-41.
184. Takao Ozaki; Varicella vaccination in Japan: necessity of implementing a routine vaccination program; *J Infect Chemother* (2013) 19:188-195
185. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006; 21:e410-20.
186. Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Wielen MV, et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *Eur J Pediatr.* 2002 Nov; 161(11):588-93.
187. Turel O., Bakir M., Gonen I. et al. Children hospitalized for varicella: complications and cost burden. *VHRI* 2 2013 may; 003:226-230.
188. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=11&SelectedCountryIdByDisease=-1>
189. <https://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=51&SelectedCountryIdByDisease=-1>
190. Vandersmissen G, Moens G, Vranckx R, de Schryver A, Jacques P. Occupational risk of infection by varicella zoster virus in Belgian healthcare workers: a seroprevalence study. *Occup Environ Med.* 2000 Sep; 57(9):621-6.
191. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014– Recommendations *Vaccine* 34(2016)198–199.
192. Varicella-Guidance-2015.ECDC.
193. Varicella-Zoster Virus. *Virology and Clinical Management.*
194. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis.* 1996 Nov; 174 Suppl 3:S330-4.
195. VENICE. Varicella and herpes zoster surveillance and vaccination recommendations.2011. Available from: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=vennice.cineca.org+varicella>
196. von Bokay J. Ueber den atilogischen Zusammenhang der varizellen mit gewissen Fallen von Herpes Zoster, *Wien Klin Wochenschr*, 1909, vol. 22(pg. 1323-6)
197. Vossen MT, Biezeveld MH, de Jong MD, Gent MR, Baars PA, von Rosenstiel IA, van Lier RA, Kuijpers TW. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis.* 2005 Jan 15;191(2):198-206.
198. VPD Surveillance Manual, 5th Edition, 2011 Varicella: Chapter 17-117
199. Watson B, Rothstein E, Bernstein H, et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis* 1995; 172:217-9.
200. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med.* 1984 May 31; 310(22):1409-15.
201. Weinberg J. M. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications *J Am Acad Dermatol* vol. 57, number 6, Dec 2007
202. Weinberg A, Levin MJ. VZV T cell-mediated immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010; 342:341-57.
203. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2009 Oct 1; 200(7):1068-77.
204. Weller TH, Witton HM, Bell EJ. The etiologic agents of varicella and herpes zoster; isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro. *J Exp Med.* 1958; 108:843–68.
205. White CJ. Varicella-zoster virus vaccine. *Clin Infect Dis.* 1997 May; 24(5):753-61; quiz 62-3.
206. Wicker S, Rabenau HF, Gottschalk R, Doerr HW, Allwinn R. Seroprevalence of vaccine preventable and blood transmissible viral infections (measles, mumps, rubella, polio, HBV, HCV and HIV) in medical students. *Med Microbiol Immunol.* 2007 Sep; 196(3):145-50.
207. White CJ, Kutter BJ, Hildebrand CS, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991; 87:604-10.
208. WHO position paper. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89:265-88.

209. Wood MJ, Easterbrook P. Shingles, scourge of elderly: the acute illness. In: Sacks SL, Straus SE, Whitley RJ, Griffiths PD, editors. Clinical management of herpes zoster. Washington (DC): IOS Press; 1995. Pp. 193-209.
210. Wutzler P, Neiss A, Banz K, Goertz A, Bisanz H, Can varicella be eliminated by vaccination? Potential clinical and economic effects of universal childhood varicella immunization in Germany. *Med Microbiol Immunol.* 2002 Oct; 191(2):89-96.
211. X.Lenne, J.Diez Domingo, A.Gil, M.Ridao, J.A.Lluch, B.Dervaux; Economic evaluation of varicella vaccination in Spain- Results from a dynamic model; *Vaccine* 24 (2006) 6980-6989
212. Yawan BP, Saddier S, Wollan P, Sauver JS, Kurland M, Sy L. A population-based study of the incidence and complications of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1341—9.
213. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, Shapira SK, Farndon PA, Wara DW, Emmal SA, Ferguson BM. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet.* 2000 Dec; 67(6):1555-62.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Въпросник за медицински специалисти

Уважаеми колеги, настоящият въпросник се провежда анонимно с цел проучване професионалното мнение относно имунизацията срещу варицела.

Моля, отбелязвайте изчисленията от Вас отговор с кръстче в кутийката.

Предварително Ви благодарим за отделеното време.

1. Възраст в години: години

2. Пол

женски

мъжки

3. Специалност.....

4. Боледували ли сте от варицела?

да, боледувал/а съм

не, не съм боледувал/а

5. Запознати ли сте с ваксината срещу варицела?

да, запознат съм

не, не съм запознат

6. От къде получихте информация за ваксината?

1. От колеги	
2. От медицинска литература	
3. От представител на фирма-производител	
4. От настоящия въпросник	
5. От други източници	

7. Според Вас важно ли е да се въведе ваксината срещу варицела в имунизационния календар на Република България?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

8. Ако не сте боледували от варицела, бихте ли се ваксинирали с такава ваксина?

да, бих се ваксинирал/а

не, не бих се ваксинирал/а

9. Важно ли е да бъдат ваксинирани имунокомпрометираните пациенти срещу варицела?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

10. Бихте ли ваксинирали детето/децата си срещу варицела, ако не е/са боледувало/и?

да, бих го/ги ваксинирал/а

не, не бих го/ги ваксинирал/а

11. Важно ли е да бъде ваксиниран възприемчивият медицински персонал в отделения по неонатология?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

12. Важно ли е да бъде ваксиниран възприемчивият медицински персонал в клиники по акушерство и гинекология?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

13. Важно ли е да се ваксинират срещу варицела непроболедувалите жени в детеродна възраст?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

14. Важно ли е да бъде ваксиниран възприемчивият медицински персонал в онкологични отделения?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

15. Важно ли е да бъде ваксиниран непреболедувалият медицински персонал в индивидуални и групови практики за първична медицинска помощ?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

16. Важно ли е да бъде ваксиниран възприемчивият медицински персонал в клиники по педиатрия?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

17. Важно ли е да бъдат ваксинирани непреболедувалите от варицела дентисти?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

18. Бихте ли препоръчали ваксината срещу варицела на пациентите си?

да, бих я препоръчал/а не, не бих я препоръчал/а

19. Бихте ли препоръчали ваксината на контактните на болни от варицела?

да, бих я препоръчал/а не, не бих я препоръчал/а

Приложение 2

Въпросник за родители

Уважаеми родители, настоящият въпросник се провежда анонимно с цел проучване общественото мнение относно имунизация срещу варицела.

Моля, отбелязвайте изчисления от Вас отговор с кръстче в кутийката.

Предварително Ви благодарим за отделеното време!

1. Възраст в години: години

2. Пол

женски

мъжки

3. Образование

основно средно висше

4. Знаете ли какво заболяване е варицела?

заразно

незаразно

5. Боледували ли сте от варицела?

да, боледувал съм

не, не съм боледувал

6. Има ли риск от усложнения при деца, болни от варицела?

да, има

не, няма

7. Има ли риск от усложнения при възрастни, болни от варицела?

да, има

не, няма

8. Запознати ли сте с ваксината срещу варицела?

да, запознат съм

не, не съм запознат

9. От къде получихте информация за ваксината?

1. От интернет	
2. От личния лекар	
3. От други родители	
4. От настоящия въпросник	
5. От други източници	

10. Личният лекар препоръчвал ли Ви е ваксината срещу варицела?

да, препоръчва я

не, не я препоръчва

11. Според Вас важно ли е да се въведе ваксина срещу варицела в имунизационния календар на Република България?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

12. Ако не сте боледували от варицела, бихте ли се ваксинирали с такава ваксина?

да, бих се ваксинирал

не, не бих се ваксинирал

13. Важно ли е да се ваксинира Вашето дете, ако не е боледувало от варицела?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4

14. Бихте ли ваксинирали детето/децата си срещу варицела?

да, бих го/ги ваксинирал

не, не бих го/ги ваксинирал

15. Важно ли е непроболедувалите жени, които са в детеродна възраст, да бъдат ваксинирани срещу варицела?

Много важно 1	Важно 2	Нямам мнение 3	Не е важно 4